FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

79

Année 1967

N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

NAJMAN Albert

né le 20 Novembre 1936 à Paris (3ème)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES A AUTO-ANTICORPS

OU ETUDE CLINIQUE ET PRONOSTIQUE DE L'AUTO-IMMUNISATION DES HEMATIES

(A propos de 114 cas)

Président : M. R. ANDRE - Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1967 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

NAJMAN Albert

né le 20 Novembre 1936 à Paris (3ème)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES A AUTO-ANTICORPS

OU ETUDE CLINIQUE ET PRONOSTIQUE DE L'AUTO-IMMUNISATION DES HEMATIES

(A propos de 114 cas)

Président : M. R. ANDRE - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.) QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... BROUET
1er ASSESSEUR ..... (Daniel BARGETON
2ème ASSESSEUR ..... (Paul CASTAIGNE

I- PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
"	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
"	DOGNON (A.)
"	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine Légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie Chirurgicale	LAURENCE (G.)
"	KUSS (R.)
"	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
"	BRICAIRE (H.)
"	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N....
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
"	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.)

	MM.
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

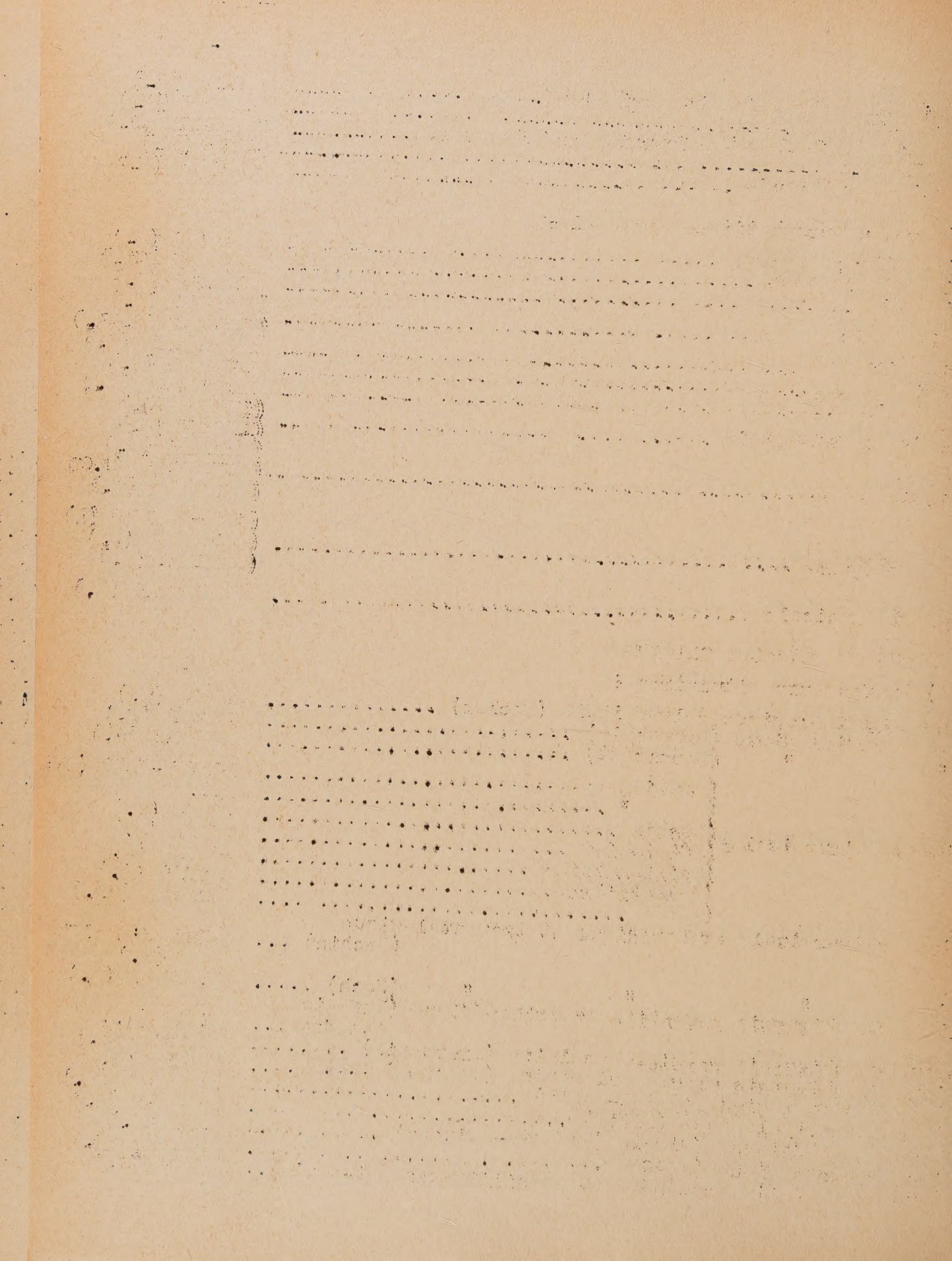
b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.Cl) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
" " (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Cliniques Chirurgicales (Beaujon	LORTAT-JACOB(J/K
"	N...
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
" " " " (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)



MM.

Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne).	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales (Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades).	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales ..... (Baudelocque	LACOMME (M.)
(Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	OFFRET (G.)
" " (Cochin).....	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI(P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
" " (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

	MM.
Hématologie	ANDRE (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CABROL (Ch.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F) WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGER (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES : MM.

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.)
Pr.s.ch

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.)
Pr.s.ch.

IV- PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique ..... SCHWARTZ (D.)

.
. .

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseillers administratifs ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
M. FAYE (R.)

Conservateur dn chef de la Bibliothèque

Conservateur du Musée d'Histoire de la médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... (Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
(Mlles DUROZOY (M.F.),
(ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

A MES PARENTS

à qui je dois tout

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A tous ceux qui ont disparu dans la Tourmente

A MON COUSIN

le Professeur I.J. FOX, M.D. Ph. D.

Associate Professor of Physiology
Minnesota University Medical School
Minneapolis (U.S.A.)

Avec toute ma reconnaissance

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur R. ANDRE

Médecin de l'Hôpital St Antoine
Directeur du Centre Départemental de
Transfusion Sanguine de la Seine

Il nous a donné l'exemple d'une curiosité incessante devant la maladie, d'une sage tenacité dans le traitement alliée au respect permanent de l'Etre souffrant et souvent condamné.

Il nous a fait l'honneur de présider cette thèse dont il nous a inspiré le sujet.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde et respectueuse admiration.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé Ch. SALMON

Chef du Laboratoire d'Immunologie du
Centre Départemental de Transfusion
Sanguine de la Seine.

Ses recherches ont permis cette thèse.

Il nous a constamment guidé dans ce travail et nous a toujours apporté son aide et son soutien bienveillants.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur J. CAROLI

Médecin de l'Hôpital St-Antoine.

Il nous a montré l'exemple d'une pratique médicale constamment renouvelée par une recherche passionnée alliant la sagacité et l'intelligence à un effort permanent.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre sincère admiration.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur A. LAPORTE

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a appris avec rigueur et précision notre métier.

En témoignage fidèle de notre reconnaissance quotidiennement renforcée.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

- Monsieur le Professeur P. MOULONGUET
- Monsieur le Professeur MERLE D'AUBIGNE
- Monsieur le Docteur F. LAYANI (in memoriam)
- Monsieur le Docteur A. LAPORTE
- Monsieur le Docteur H. BLOCH MICHEL
- Monsieur le Professeur J. BESANCON
- Monsieur le Professeur J. CAROLI

A NOS MAITRES D'INTERNAT

- Monsieur le Professeur A. MEYER
- Monsieur le Professeur R. ANDRE
- Monsieur le Professeur H. BOUR
- Monsieur le Professeur Agrégé Cl. MACREZ
- Monsieur le Professeur Agrégé S. BONFILS
- Monsieur le Professeur J. BESANCON
- Monsieur le Professeur J. CAROLI

Pour l'enseignement bienveillant que nous avons reçu auprès de chacun d'eux.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre sincère gratitude et respectueuse admiration.

A TOUS NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur B. DREYFUS
Monsieur le Professeur H. PEQUIGNOT

Médecins des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé G. DUHAMEL
Monsieur le Professeur Agrégé J.P. ETIENNE
Monsieur le Professeur Agrégé M. GRIVAUX
Monsieur le Docteur André PARAF

Médecins des Hôpitaux

En témoignage de reconnaissance et de respectueux attachement.

A Monsieur le Médecin Colonel B. MAUPIN

Directeur du Centre de Transfusion
Réanimation de l'Armée Jean Julliard

A Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel RABY

A Monsieur le Médecin Commandant REGNIER

En témoignage de l'enseignement pratique
et expérimental qu'ils nous ont donné.

A Madame le Docteur A.G. COMBRISSON

A Mademoiselle S. JACOB

A Monsieur le Docteur D. VERGOZ

Chefs de Laboratoire au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de la Seine

Qui nous ont toujours aidé et conseillé avec bienveillance.

A toute l'équipe du Laboratoire d'Immunologie

A Mademoiselle BOURDON

Et à tout le personnel du C.D.T.S.

Avec toute ma gratitude.

INTRODUCTION

Ce travail a pour but une nouvelle étude de l'expression clinique des anémies hémolytiques auto-immunes, entreprise à l'occasion d'une connaissance plus précise de la nature des anticorps anti-érythrocytaires.

Nous avons voulu rechercher si l'hémolyse n'est pas la conséquence commune d'états pathologiques différents et bien individualisés ; s'il existe une relation étroite entre ces états cliniques et leur substrat immunologique, enfin si nous pouvons ainsi contribuer à réduire le nombre de cas jusque là idiopathiques et inclassables.

MATERIEL

Nous avons colligé toutes les observations des cas d'anémies hémolytiques signalés au laboratoire d'Immuno-Hématologie du Centre Départemental de Transfusion de la Seine (+) par une demande d'examen immuno-hématologique.

L'étude porte sur une période de 2 ans, débutant en Janvier 1964 et allant jusqu'en Décembre 1965.

L'origine diverse des observations rend cette étude moins homogène qu'elle aurait voulu être : nous avons ainsi éliminé tous les cas où l'étude clinique est trop succinte.

Sur 146 cas, nous n'avons retenu dans ces conditions que 114 observations.

Dans 7 cas, on ne constate que des anomalies immunologiques sans signes évidents de déglobulisation. Cette dissociation souvent notée par d'autres auteurs et qu'on retrouve dans l'évolution d'anémies déclarées ne doit pas faire exclure ces observations.

L'anémie hémolytique auto-immune n'est pas une affection exceptionnelle et la fréquence que nous notons pour cette période de 2 ans dans une étude qui porte essentiellement sur la région parisienne, se retrouve pour l'année 1966 que nous n'avons pas englobée.

(+) C.D.T.S. 53 Bld Diderot, Paris 12°

Les données cliniques :

Les observations proviennent des :

Services d'Hématologie de MM. les Professeurs : R. ANDRE, J. BERNARD, J. BOUSSER, B. DREYFUS, WAITZ.

Services de MM. les Professeurs et Professeurs agrégés : BARIETY, BENOIST, BLOCH-MICHEL, BONFILS, BOURGEOIS, BRICAIRE, BRISSAUD, CAROLI, CLAISSE, CONTE, Ch. DEBRAY, DEPARIS, DOMART, G. DREYFUS, DUPERRAT, DUPUY, FAUVERT, GAULTIER, GOULON, GRENET, KOURILSKY, LAMBLING, LAMY, Cl. LAROCHE, LEGRAIN, LEMAIRE, LIEVRE, MALLET, MARCHE, NETTER, POLONOVSKI, RISTELHUEBER, SALLET, SELIGMANN TANRET, THIEFFRY, TURIAF, TURPIN, VIGNALOU.

Ainsi que de M. le Professeur BILSKI-PASQUIER, de MM. les Professeur agrégés CAEN, J. DEBRAY, G. DUHAMEL

de MM. les Docteurs AUZEPY, BLATRIX, DARBON, GOUDAL JACQUOT, V.G. LEVY, SCHIFFER.

Les données immunologiques :

Tous les examens immuno-hématologiques ont été pratiqués dans le laboratoire du Professeur agrégé SALMON.

On distingue 5 groupes d'après le test de Coombs, l'élution et le taux des agglutinines froides. Cette nouvelle classification n'élimine pas les distinctions antérieures mais au contraire précise la nature des anticorps en cause. (GERBAL et Coll.)

- Groupe Gamma M avec agglutinines froides élevées :
le test de Coombs est de type gamma M, C'3 C'4.
L'élution après lavage à 4° est positive et de spécificité anti I.
Le titre des agglutinines froides est supérieur ou égal à 1/32.

Ce groupe correspond aux anémies hémolytiques à auto-anticorps froids.

- Groupe Gamma M sans agglutinines froides élevées :
Le test de Coombs est de type gamma M C'3 C'4.
L'élution après lavage à 4° est positive dans 60 % des cas et de spécificité anti I.
Le titre des agglutinines froides est inférieur à 1/32.

- Groupe de type Complément :
Le test de Coombs est de type C'3 C'4.
L'élution est le plus souvent négative.
Le titre des agglutinines froides est normal.

- Groupe Gamma G :
Le test de Coombs est de type Gamma G.
L'élution après lavage à 37° est positive dans 85% des cas et de type anti Rh.

- Groupe mixte :
Le test de Coombs est de type Gamma G, gamma M C'3 C'4 ; parfois gamma G C'3 C'4, que cette association soit simultanée ou qu'elle apparaisse au cours de l'évolution.
L'élution après lavage à 37° est positive dans 80 % des cas ; à 4° dans 60 % des cas.
Le titre des agglutinines froides est normal.

Nous remercions M.M. les Chefs de Service et Médecins de l'amabilité avec laquelle ils nous ont autorisé à analyser leurs observations.

PLAN GENERAL

Dans une étude purement clinique nous avons rejeté à priori toute classification des anémies, fondée sur un critère biologique.

Nous avons envisagé successivement :

- les données générales sur l'aspect et l'évolution de la maladie ;
- les cadres cliniques qui s'isolent par l'examen des observations ;
- la corrélation entre les données cliniques et immunologiques ;
- les données qui peuvent servir à de nouvelles recherches.

I- DONNEES GENERALES

A- AGE (Fig.1)

On constate une nette prédominance à deux époques de la vie :
- pendant les deux premières années ;
- à partir de 45 ans.

Cette prédominance peut être rapprochée de celle que l'on observe dans d'autres maladies hématologiques, en particulier les leucémies. Fig. n°2

B- SEXE

- Hommes : 43
- Femmes : 71

Il y a ainsi une nette prédominance féminine qu'il est habituel de retrouver dans toutes les revues de la littérature. Cette électivité féminine se voit surtout dans un groupe que nous reverrons.

C- MALADIES CONCOMITANTES

On constate dans un certain nombre de cas que l'anémie hémolytique survient au cours d'une autre maladie. On ne peut que noter cette simultanéité sans lui attribuer une valeur étiologique certaine.

Cette réserve faite, on constate : Tableau n°1.

Ainsi dans la moitié des cas, il existe une maladie concomitante. Dans 40 cas il s'agit d'une maladie hématologique maligne, soit 34 %.

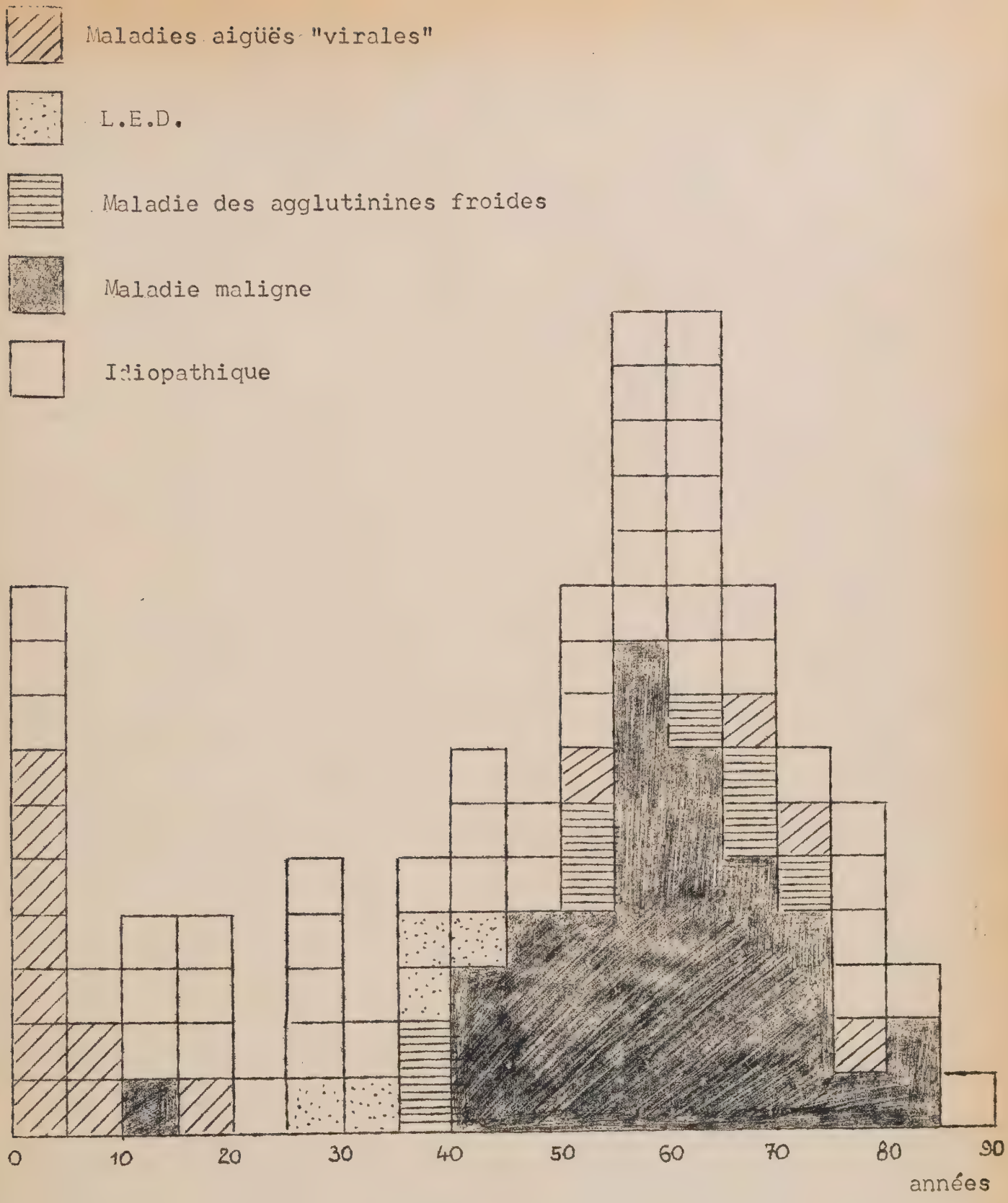
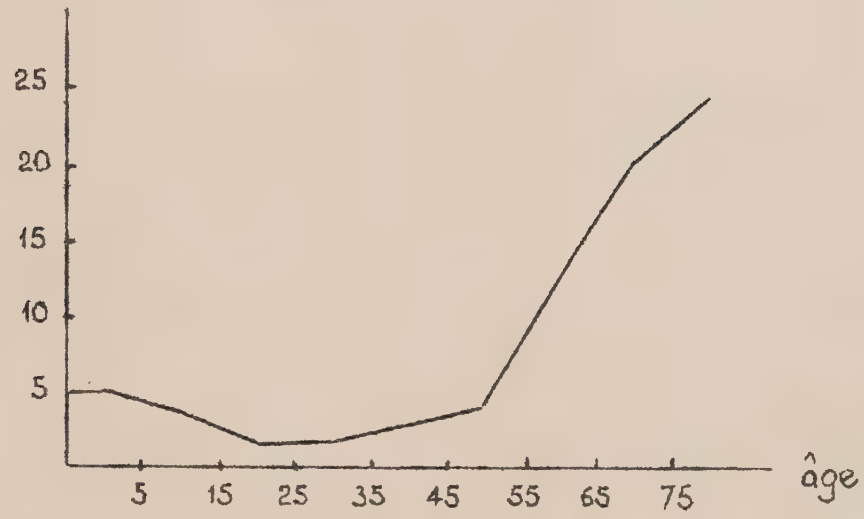

Maladies aigües "virales"
L.E.D.
Maladie des agglutinines froides
Maladie maligne
Idiopathique
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
années

FIGURE n°1

Taux des leucémies pour
100.000 habitants du même âge



Répartition des leucémies selon l'âge
d'après R. ANDRE et A.G. COMBRISSON

FIGURE n°2

A. Hémolytique aiguë "virale"		12
Maladie des agglutinines froides		8
Maladies malignes :		
leucose lymphoïde	19	
sarcomes	10	
maladie de Waldenström	3	
maladie de Bryll-Symmers	2	
leucoses aiguës	3	
hématodermies	3	40
L.E.D.	7	7
Maladies diverses		
Hypogamma globulinémies	2	2
S.E.P.	1	1
Aplasie médullaire	2	2
Cirrhoses	2	2
		74
A. Idiopathiques		40
		114

Tableau n°1

Classification clinique des 114 cas d'anémies auto-immunes

D- EVOLUTION

Nous distinguons d'une manière très globale, les anémies hémolytiques selon leur évolutivité propre, en formes aiguës et formes chroniques.

En dehors des cas où existe une maladie maligne qui impose son type évolutif, nous considérons comme aigus les cas durant moins de 6 mois avec une disparition des signes cliniques et immunologiques.

On relève ainsi 14 cas.

Les formes chroniques durent plus de 6 mois. On peut observer des poussées distinctes d'hémolyse parfois éloignées les unes des autres, mais il existe en règle dans l'intervalle des anomalies immunologiques.

On relève ainsi 45 cas.

Nous ne tenons pas compte des observations datant de moins de 1 an : 15 cas.

E- ASPECTS CLINIQUES

1- Début

Le début de la maladie est variable :

- suraigu dans 15 cas et l'hémolyse s'installe massive dans les 24 premières heures, réalisant un tableau dramatique ;

- rapide dans 13 cas et l'anémie se fait jour dans la première semaine de la maladie par une déglobulisation importante ;

- progressif le plus souvent. Il est difficile de préciser souvent le début exact des troubles. Le premier examen hématologique est entrepris après plusieurs mois d'asthénie progressive ou de pâleur.

Une cause déclenchante peut parfois être mise en évidence car la poussée d'hémolyse survient au décours d'un acte précis :

- U.I.V. dans un cas ;
- intervention chirurgicale dans 2 cas ;
- injection de S.A.T. dans 2 cas ;
- émotion forte dans 1 cas.

2- Les signes cliniques

Pâleur et subictère, sont les manifestations objectives communes à toute hémolyse et nous les retrouvons dans toutes les observations ; elles sont évidemment d'intensité variable selon l'importance de la déglobulisation.

A l'examen on peut constater :

- une hépatomégalie : elle est notée dans 33 observations. Modérée, elle peut varier en fonction de l'intensité de la déglobulisation chez l'enfant ;

- une splénomégalie : elle est notée 55 fois. Son volume varie avec l'intensité de l'hémolyse aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Il s'agit en fait de constatations très empiriques. Nous pensons cependant que :

- la constatation d'une splénomégalie est moins constante qu'au cours des anémies hémolytiques congénitales ;

- la palpation d'une splénomégalie franche, en dehors d'une poussée massive, et d'une hépatomégalie, doit faire rechercher une maladie concomitante, cirrhose et surtout maladie hématologique.

On peut enfin constater :

- des manifestations pulmonaires ou une affection des voies aériennes supérieures ;

- des troubles vaso-moteurs des extrémités et une sensibilité particulière au froid ;

- des adénopathies qui témoignent toujours d'une maladie sous-jacente ;

- enfin des manifestations cliniques pouvant faire évoquer une maladie généralisée, telle qu'un L.E.D.

3- Les signes biologiques d'hémolyse

a- L'anémie

Celle-ci est variable, le plus souvent modérée. On peut constater cependant des chiffres très bas, au-dessous d'un million. Cette déglobulisation intense est toujours brutale dans sa survenue. Les globules rouges peuvent présenter des anomalies :

- microsphérocytose avec augmentation de la fragilité osmotique qui est retrouvée dans plusieurs cas ;
- une fois l'auto-hémolyse est augmentée sur 10 cas étudiés.

b- Le médullogramme

Il existe dans presque toutes les observations une réaction érythroblastique qui peut aller jusqu'à des taux très élevés, fonction de l'intensité de l'hémolyse. Elle témoigne des possibilités de réaction de la moelle.

Parfois cependant cette réaction manque ou il existe une certaine érythroblastopénie : nous l'avons observé dans 7 cas.

Tableau n°2

	SANG			MOELLE			Réticulo-cytes	ETIOLOGIE
NOMS	G.R.	G.B	P.L	E	M	NM		
DUR...	1 550.000	63.600	345.000	0	24	76	0,5 %	L.L.C.
POU...	2 350.000	4.800	220.000	8	83	3 + 6	0,4 %	idiopathique
CHE...	2 520.000	2.100	24.000	7,5	19	79		L.L.C.
BAR...	1 500.000	16.000		0	10	60 + 30	1 %	L.L.C.
BER...	2 300 000	5.200	180.000	1	37	62	0,1 %	L.L.C.
OBR...	1 200.000	7.000	198.000	3	56	41	1 à 2 %	idiopathique
PAT...	1 300.000	26.000	980.000	3	71	21	1 %	idiopathique

Tableau n°2

Erythroblastopénie au cours des poussées d'hémolyse

L'insuffisance médullaire est donc rare. Elle survient dans des circonstances différentes :

- le plus souvent au cours d'une leucémie lymphoïde rapidement anémiante où l'hémolyse est discrète malgré la présence de signes immunologiques ;

- dans un cas, il s'agit d'une insuffisance médullaire prédominante sur la lignée rouge, évoluant depuis 3 ans avec d'emblée des signes immunologiques et d'étiologie inconnue ;

- dans 2 cas surtout, il s'agit d'une érythroblastopénie aiguë pure, rapidement régressive, s'accompagnant de signes cliniques évidents d'hémolyse.

Les deux cas d'érythroblastopénie pure réalisent l'aspect des crises aplasiantes décrites dans la maladie de Minkowski Chauffard par exemple. Elles paraissent exceptionnelles dans les anémies auto-immunes (DACIE).

La réticulocytose est absente ou très faible dans ces cas, mais elle réapparait après quelques semaines, devenant élevée et signant l'arrêt de l'atteinte médullaire.

Une telle évolution conduit à incriminer l'agent responsable de la destruction globulaire comme cause de la disparition transitoire des éryhroblastes.

Il s'agit dans les 2 cas de nourrissons de moihs d'1 an d'âge. Chez l'enfant OBR... cette hémolyse survient au cours d'une varicelle qui ne présente en elle-même aucun caractère de gravité. L'âge jeune de ces 2 malades explique peut être l'atteinte médullaire et suggère une anomalie de formation de l'appareil immunologique.

Seule la surveillance prolongée pourra apporter des arguments pour étayer cette hypothèse.

c- La réticulocytose

L'élévation du taux des réticulocytes est habituelle. Elle témoigne de la régénération médullaire et sa persistance permet d'apprécier l'évolution du phénomène d'hémolyse.

Dans 4 cas, la réticulocytose est faible ou nulle malgré une déglobulisation massive : Tableau n°3

Dans 2 cas, que nous avons déjà analysés, l'érythroblastopénie aiguë disparait en quelques jours et le taux des réticulocytes s'élève très vite en même temps que l'anémie se répare.

Dans le cas BEY... la réticulocytose est nulle au début malgré une hémolyse intense et persistante. Durant la même période, la moelle est fortement réactionnelle.

La réapparition des réticulocytes correspond à une nette amélioration de la maladie et le pic de 50 % répond au contrôle de la destruction par le traitement. Fig. 3

On note en même temps une amélioration des données immunologiques.

Dans ce cas l'intensité de l'aggression est-elle si grande pour aboutir à la destruction des réticulocytes dès leur apparition ?

Deux particularités sont à noter dans cette observation:

- la présence de granulations très basophiles dans les hématies et dans la moelle, évoquant une participation toxique ;
- la survenue d'une anurie par accident transfusionnel guérie 3 semaines avant le tableau hématologique observé. Ce délai nous parait suffisamment long pour ne pas mettre en cause l'accident rénal. On a en effet décrit des réticulocytopénies au cours des insuffisances rénales aiguës (RICHET).

NOMS	RETICULOCYTES								
FAT.	1			0			1	7,9	27
OBR.	1				5	15	10		18
DUR.	0,5					4			12
BEY.	0				2,2		11	50	
JOURS	0					15			30

EVOLUTION DE LA RETICULOCYTOSE

Tableau 3

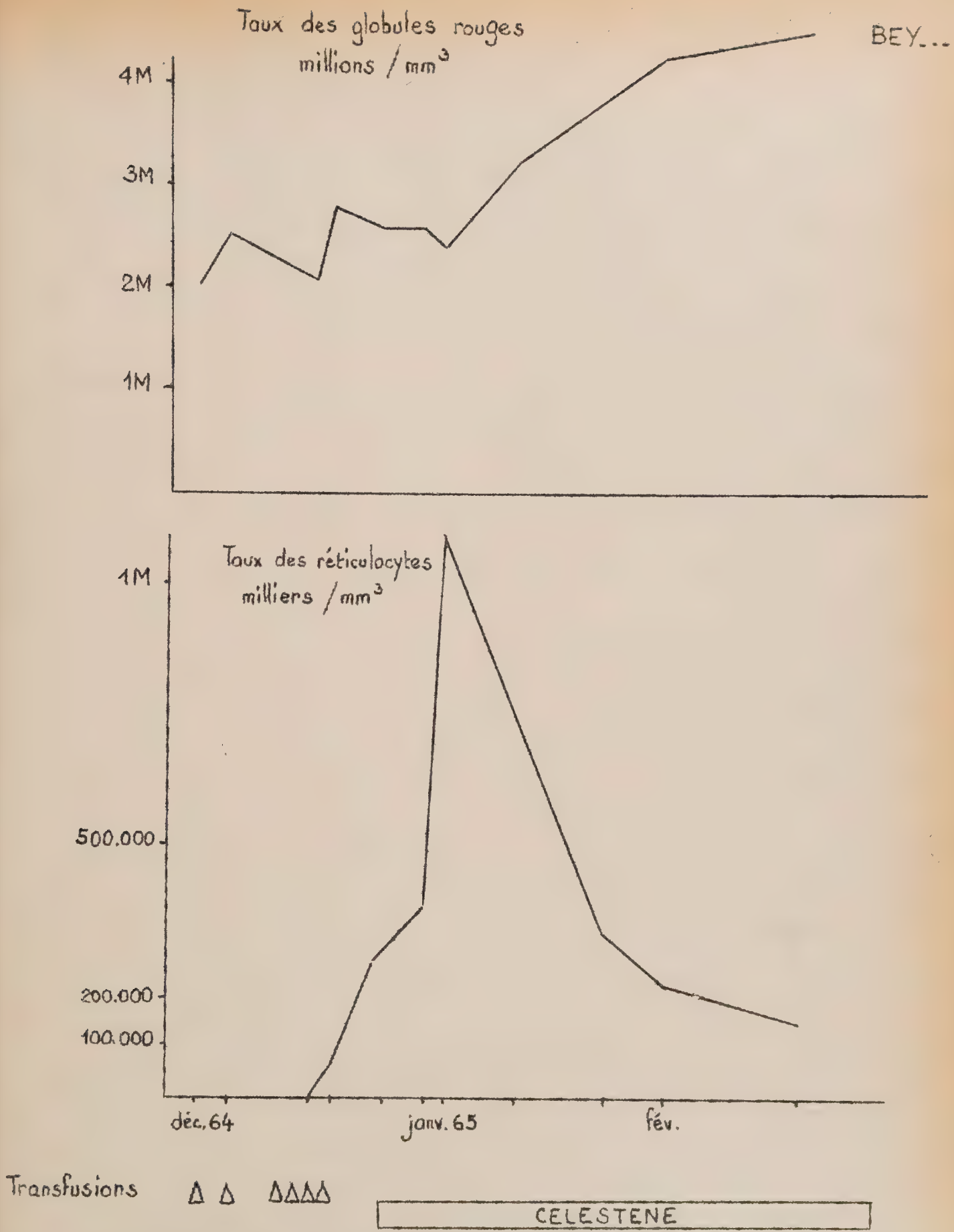

Taux des globules rouges
millions / mm³
BEY...
4M
3M
2M
1M
Taux des réticulocytes
milliers / mm³
1M
500.000
200.000
100.000
déc. 64
janv. 65
fév.
Transfusions
CELESTENE
CORTANCYL
HYD. CORT.
CORTISONE

FIGURE n°3

Dans le cas DUR... le taux des réticulocytes s'élève en même temps que l'anémie se répare sous l'effet d'un traitement par les corticoïdes. Il s'agit d'une leucémie lymphoïde chronique.

d- Les leucocytes

Le taux des leucocytes et la formule blanche sont très variables :

- On peut observer une hyperleucocytose parfois considérable au cours des poussées d'hémolyse, pouvant atteindre 50.000 GB. Elle disparait très rapidement lorsque l'anémie s'arrête.

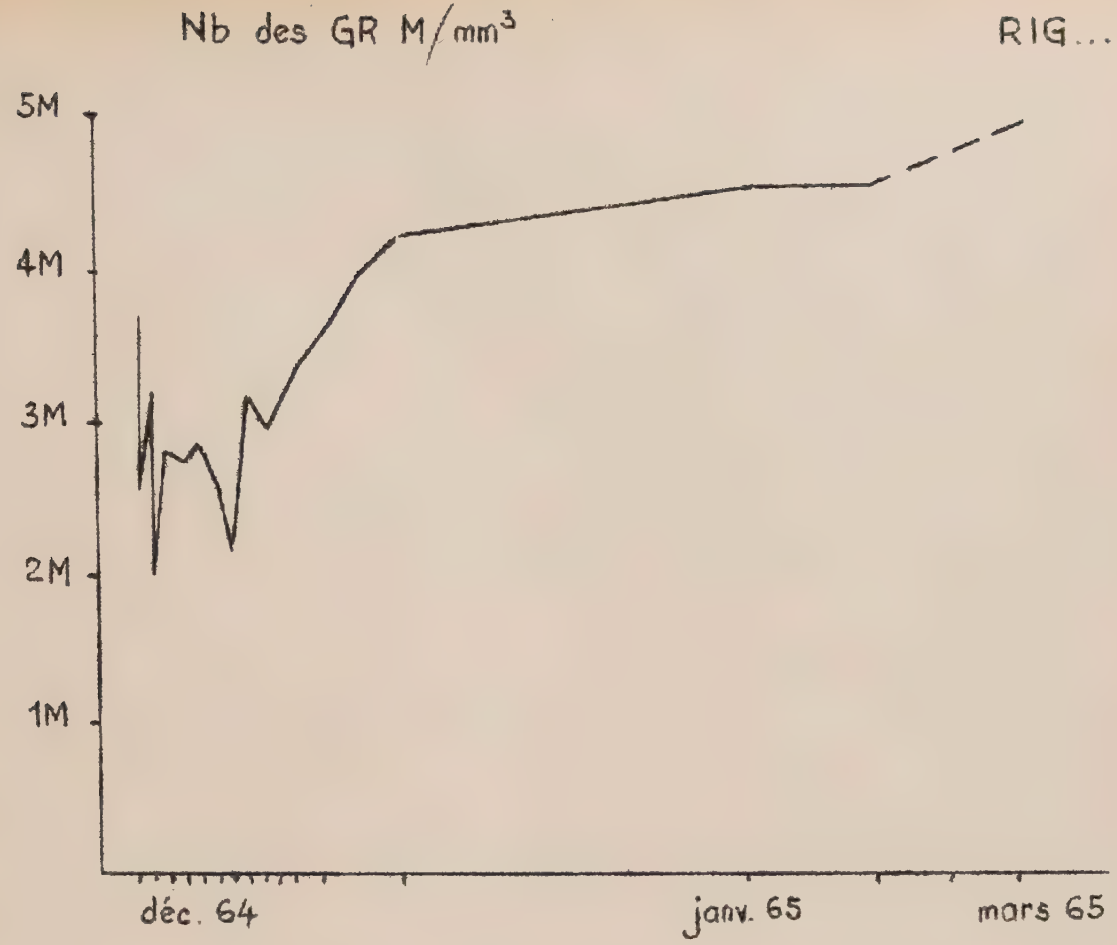
- Une leucopénie peut être également constatée : dans 25 cas. Elle peut être permanente : cas LEM..., AMR..., BOU..., RIV... Elle disparait après la guérison de l'hémolyse : cas RIG... Fig. 4

La leucopénie peut être due à une destruction simultanée des 2 lignées globulaires, le cas RIG... en étant probablement un exemple. Elle peut aussi s'inscrire dans une atteinte plus large du tissu hématopoiétique, associée alors à une thrombopénie. Elle prend alors une valeur étiologique et doit faire rechercher :
- un L.E.D.,
- une insuffisance médullaire.

Le plus souvent le taux des leucocytes est normal ou légèrement augmenté.

La formule sanguine : il n'a pas été constatée de corrélation entre les poussées d'hémolyse et les variations de la lymphocytose sanguine.

En dehors de toute prolifération maligne évidente, on constate dans quelques cas une poussée lymphocytaire au cours d'un accès hémolytique, mais cette variation n'est pas constante même chez le même malade.


Nb des GR M/mm³
5M
4M
3M
2M
1M
déc. 64
janv. 65
mars 65

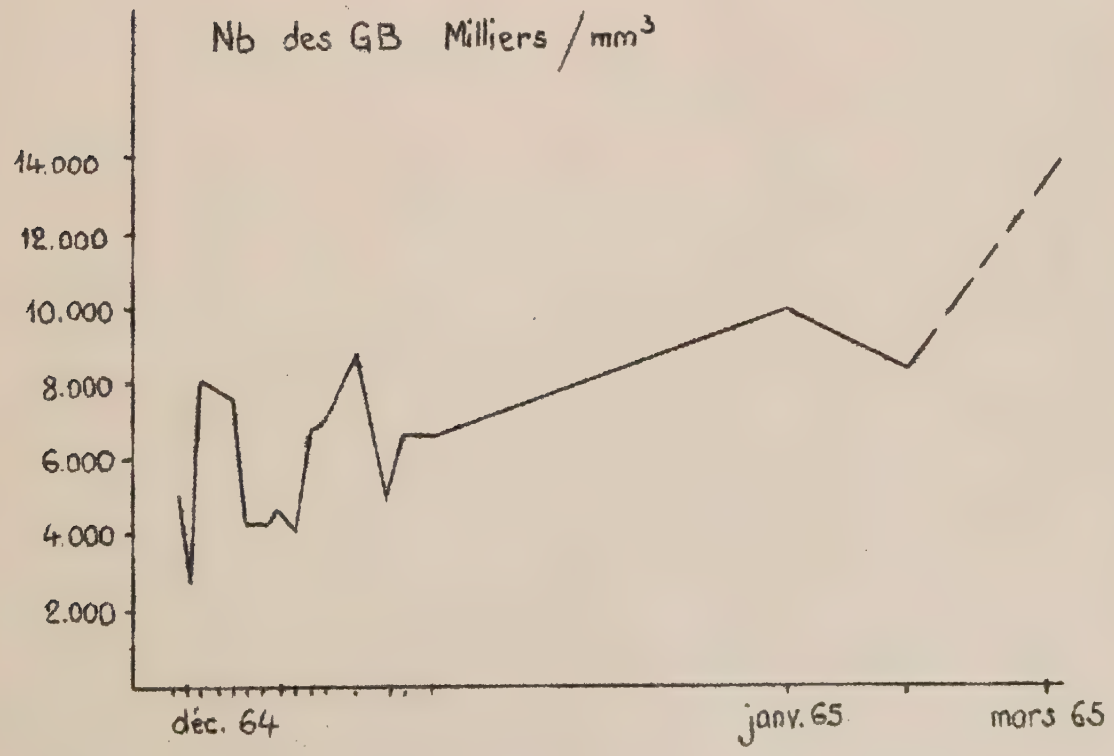

Nb des GB Milliers /mm³
14.000
12.000
10.000
8.000
6.000
4.000
2.000
déc. 64
janv. 65
mars 65

FIGURE n°4

e- Les plaquettes

Le taux des plaquettes est habituellement normal.

Dans deux cas, il existe une élévation importante mais transitoire qui accompagne une poussée d'hémolyse.

Dans 25 cas il existe une certaine thrombopénie, mais dans 17 cas il existe une maladie maligne sous-jacente.
On a attribué à la leucopénie et à la thrombopénie une valeur péjorative (DAUSSET, COLOMBANI). En fait, il apparait surtout que ces deux anomalies traduisent plutôt une maladie associée qui en est responsable.

L'association d'un purpura et d'une anémie hémolytique a été trouvée dans 4 cas. Tableau n°4

Dans le cas BOU... le purpura thrombopénique accompagne les trois poussées d'hémolyse. Il n'y a pas d'anticorps anti-plaquettes. Par contre, il s'agit d'un tableau complexe associant à l'anémie et au purpura une thyroïdite.
Les troubles sont à chaque fois entièrement régressifs.

Dans le cas GOV... le purpura apparait 1 mois après le début de l'hémolyse alors que celle-ci est stoppée cliniquement et que l'anémie se répare.
Il y a de nombreux mégacariocytes dans la moelle.

Dans le cas FLO... le purpura apparait en même temps que l'anémie. La moelle contient des mégacariocytes.
L'évolution se fait vers une insuffisance médullaire rapide.

Dans le cas REG... le purpura témoigne en fait d'une thrombopénie par prolifération médullaire maligne réalisant une érythroleucose.

		CARACTERES DE L'HEMOLYSE			CARACTERES DU PURPURA	
n°	Nom	Type	Intensité	Evolution	Début	Evolution
1	BOU...	Mixte	++	Par poussées	Simultané	Par poussées
2	FLO...	Mixte	+	Chronique - Fatal fatale	Postérieur	Chronique fatale
3	GOV...	♂G	+++	Immédiatement favorable	Postérieur	Favorable
4	REG...	♂G	+	Chronique	Simultané	Chronique

Tableau n° 4

Association d'un purpura et d'une anémie hémolytique

Les deux premiers cas répondent entièrement au syndrome d'EVANS et DUANE.

Cette association est en fait rare. En 1964, J.BERNARD et Coll. relevaient 7 cas personnels et 3 cas dans la littérature. Ils estimaient la fréquence de l'association entre 2 et 5 %. Dans les deux cas que nous rapportons dont l'un est cité dans le travail ci-dessus indiqué, la corticothérapie a été très efficace sur la thrombopénie.

4- Les signes biochimiques

a- La bilirubine

Elle est augmentée dans la majorité des cas, à un taux modéré mais pouvant atteindre 40 à 60 mg/l.

Il s'agit de bilirubine libre mais il existe toujours une certaine fraction de bilirubine conjuguée.

Dans 3 cas, que nous reverrons, la bilirubine est essentiellement conjuguée. Il n'existe aucun signe en faveur d'une rétention mécanique.

En effet, comme on a pu le prouver, des quantités importantes de bilirubine libre libérées brusquement par une hémolyse brutale se traduisent par une élévation de la fraction conjuguée qui peut prêter à confusion : par exemple, les ictères post-opératoires observés par CAROLI, CACHIN.

L'injection chez l'animal d'une grande quantité de bilirubine provoque une élévation de la bilirubinémie faite de 20 à 60 % de bilirubine conjuguée, mais l'ictère disparait toujours rapidement (SCHALM). Une insuffisance d'excrétion par les canaux biliaires devant un afflux massif serait la cause d'une telle anomalie. La cellule hépatique est normalement toujours capable d'assurer la conjugaison (ARIAS).

b- L'urobilinurie est parallèle à l'importance de l'hémolyse. Le stercobilinogène est augmenté comme dans toute hémolyse.

c- L'hémoglobinurie est notée dans tous les cas de destruction massive et lors des poussées de la maladie des agglutinines froides.

5- L'étude isotopique

Elle a été pratiquée 21 fois dans le laboratoire du Docteur COMBRISSON en étudiant le devenir d'hématies marquées au Cr^{51} en auto-transfusion. Tableau n°5

On peut ainsi constater la destruction exagérée des globules rouges qui se traduit par un raccourcissement de la demi-vie. (T I/2 N = 28 j $\pm$ 4)

De même, on peut apprécier l'efficacité du traitement : ce contrôle a été fait 8 fois sous corticothérapie, 1 fois après splénectomie.

La séquestration a été étudiée dans tous les cas : elle parait plus volontiers splénique dans les anémies de type gamma G, splénique et hépatique dans les anémies de type gamma M et mixte.

Enfin on peut connaître la qualité exacte des hématies à transfuser au cours d'une hémolyse par anti anticorps, en étudiant le devenir d'hématies de type connu dans le sang du sujet malade (SALMON, COMBRISSON, ANDRE).

6- L'évolution

a- Immédiate

Lorsque l'hémolyse s'installe progressivement, les premiers symptomes ne sont retrouvés que par l'interrogatoire : il apparait dans ces cas qu'un accès d'hémolyse peut s'arrêter spontanément.

	TYPE	Avant Traitement				Après Traitement			
		$T\frac{1}{2}$	Séquestration			$T\frac{1}{2}$	Séquestration		
			F	R	Os		F	R	Os
COR...	♂M aF	9	++	++	+	20	+	+	o
GAS...	♂M aF	14	++	++	o	23	+	+	o
ROU...	♂M aF	18	+	+	o				
BEN...	♂M	13,5	o	+++	o				
HER...	♂M	10	+++	++	o				
IBA...	♂M	24	o	o	o				
LEM...	♂M	16	o	+++	o	26	o	(+)	±
ADH...	♂G	7	+++	+++	+++				
DAU...	♂G	14	++	+++	o	30	o	o	o
DIE...	♂G	4	++	+++	o				
GAZ...	♂G	2	+	+++	o				
JON...	♂G	22	o	o	o				
PET...	♂G	6	±	++	o	18	+	++	o
REG...	♂G	9	+	++	+				
REN...	♂G	21	±	±	o	27	o	o	o
WAU...	♂G	4	±	+++	o	10	±	+++	o
BER...	Mixte	13	+	+++	+				
BEY...	Mixte	11	±	+++	o	20	o	++	o
LEJ...	Mixte	4	++	+++	o	28	o	o	o
MOL...	Mixte	6	++	++	++				
RIQ...	Mixte	11	++	±	o				

(+) Splénectomie

Tableau n°5

Dans les formes peu importantes, l'hémolyse peut se poursuivre pendant plusieurs mois avant que le diagnostic ne soit posé.

Quand la nature de l'anémie est reconnue, un traitement est toujours mis en oeuvre : les transfusions, souvent pratiquées au début isolément ne paraissent pas avoir une action sur la destruction globulaire.

Mais très rapidement on associe un traitement médicamenteux dont nous verrons plus loin les résultats.

Il est rare que l'hémolyse se poursuive malgré le traitement posant alors de difficiles problèmes. Dans tous les cas que nous avons étudié, le processus a toujours pu être stoppé.

b- Les accidents évolutifs sont rares

- Les difficultés transfusionnelles relèvent toujours d'une iso-immunisation. Celle-ci est d'ailleurs rare et il est difficile de mettre en cause une plus grande fragilité de l'appareil immunitaire du malade. Une anurie est apparue dans un cas où il existait un iso-anticorps.

- Les accidents vasculaires et vaso-moteurs sont le propre des cas chroniques à agglutinines froides élevées : dans 2 cas ils ont donné lieu à une gangrène d'un doigt.

- La rétention intra-hépatique : l'augmentation du volume du foie n'est liée à l'hémolyse que chez l'enfant.

Un ictère franc peut s'observer à bilirubine conjuguée comme nous l'avons vu, sans qu'il traduise une lithiase ou une hépatite. Néanmoins il est possible d'observer au cours d'hémolyse de longue durée, une lithiase biliaire.

La lithiase biliaire

On a souligné la fréquence de la lithiase des voies biliaires au cours des anémies hémolytiques auto-immunes (DREYFUS, DAUSSET, VIDAL).

Il faut cependant tenir compte de la fréquence de la lithiase vésiculaire, souvent latente et découverte d'autopsie, chez la femme et d'autre part de la prédominance féminine des anémies auto-immunes.

Néanmoins, dans 3 cas, il existe indiscutablement une lithiase ayant nécessité une intervention. Dans deux cas, nous avons la preuve de la nature pigmentaire de la lithiase.

Les troubles neurologiques

Il est exceptionnel de constater des manifestations neurologiques d'ailleurs non systématisées qui régressent avec l'hémolyse.

DREYFUS en a rapporté un cas.

Nous en avons observé un autre où la splénectomie stoppe l'hémolyse et fait disparaître le tableau neurologique de sclérose combinée. On a rapporté ces troubles à la formation d'agglutinats.

c- L'évolution lointaine et le pronostic

Le pronostic global des anémies hémolytiques tel qu'il ressort de cette étude ne parait pas aussi sévère qu'il était habituel de le dire.

En dehors des cas de maladies malignes, nous ne notons en effet que 5 décès dont 3 par insuffisance cardiaque survenant chez des sujets âgés. L'un est dû à une insuffisance médullaire évolutive idiopathique.

Par contre, nous constatons 9 cas d'évolution prolongée allant de 19 à 6 ans.

II- ESSAI DE CLASSIFICATION CLINIQUE

Nous avons pu isoler par des critères cliniques les cadres suivants :

- l'anémie hémolytique au cours d'une affection aiguë fébrile ;
- la maladie chronique des agglutinines froides ;
- l'anémie hémolytique au cours des maladies malignes ;
- les autres maladies concomitantes ;
- les anémies idiopathiques.

A- L'HEMOLYSE SURVENANT AU COURS D'UNE AFFECTION AIGUE FEBRILE

Dans 14 cas, l'anémie hémolytique apparait au milieu d'une symptomatologie aiguë et fébrile, infectieuse.

En fait, il faut distinguer deux groupes dont les caractères cliniques et immunologiques sont différents.

Le premier répond à l'anémie métapneumonique avec élévation du taux des agglutinines froides. C'est une complication rare mais connue.

Le second s'individualise par le terrain, l'intensité de la maladie, les circonstances de survenue et l'évolution dramatique mais favorable.

1/ L'anémie hémolytique au cours des pneumonies atypiques

Nom	Age	Sexe	Aff.resp.	Anémie	Durée	Coombs	Ag.Fr.	Tt
SIM..	76	M	Pneumopat.	2.500.000	D.c.d	GM	1/512	
FRE..	69	F	P.Droite	1.640.000	6mois	GM	1/32	Corti-coïdes
LAS..	53	F	P.Gauche	2.200.000	6mois	GM	1/1024	Corti-coïdes
GAS..	71	F	Bronchite	2.680.000	2mois	GM	1/1600	

Dans ces 4 cas la maladie respiratoire est affirmée par des signes cliniques et radiologiques. Dans deux cas, les recherches étiologiques donnent un résultat : en faveur d'une rickettsiose dans un cas, une réaction positive pour les oreillons dans l'autre.

L'anémie hémolytique apparait après un délai toujours retrouvé de 2 à 3 semaines.

Elle est toujours importante. Elle s'accompagne d'un taux élevé d'agglutinines froides mais sans aucune manifestation vasomotrice. Il semble d'ailleurs que les agglutinines froides en cause soient de nature différente de celles de la maladie chronique que nous reverrons.

Le test de Coombs est de type Gamma M, L'élution a été positive dans trois cas, donnant une spécificité anti I.

La déglobulisation importante qui conduit en règle à des transfusions, se répare en quelques semaines sans qu'on puisse juger de l'efficacité des traitements prescrits.

Les signes immunologiques persistent plus longtemps, diminuent progressivement d'intensité et on peut observer encore une élution positive alors que le Coombs est négatif au bout de 6mois: cas LAS... FRE...

L'évolution globale est ainsi plus longue que celle que l'on observe chez l'enfant.

2/ L'anémie hémolytique aiguë de l'enfant

C'est un syndrome bien particulier qui survient uniquement chez l'enfant et qui est marqué par :

Un début très aigu :

- Température très élevée
- Affection des voies aériennes supérieures

L'anémie :

L'hémolyse se produit dans les premiers jours au plus tard dans la première semaine.

Elle est brutale, dramatique, allant jusqu'à 1 million de G.R. en quelques heures. Elle s'accompagne d'une augmentation du volume du foie et de la rate.

Il existe une hémoglobinurie.
L'examen ne note pas un foyer pulmonaire.

L'évolution est toujours favorable sous l'influence de la corticothérapie. Malgré l'importance de la déglobulisation, les transfusions ne sont pas toujours nécessaires. Tout arrêt prématuré entraîne un rebond : cas MAR...
La guérison est obtenue en quelques semaines et on observe une disparition totale des signes cliniques et immunologiques en moins de 3 mois.

Les signes immunologiques sont très homogènes :
- le test de Coombs est de type C'
- l'élution est négative
- le taux des agglutinines froides est normal.

C'est donc une maladie bénigne dont l'évolution favorable n'est peut être qu'accélérée par la corticothérapie.
Elle s'individualise très nettement par les données cliniques et immunologiques. Tableau n°6

Il faut rapprocher de ces cas l'observation ROS...
Découverte systématique chez un garçon de 18 ans d'un test de Coombs positif, de type complément, avec élution négative, taux normal d'agglutinines froides, au cours d'un épisode pseudo-grippal. Il n'y a pas de signes d'anémie. Le malade est revu plusieurs semaines après, il n'y a pas d'anomalies cliniques mais le test de Coombs n'a pu être vérifié.

Dans 3 cas, l'hémolyse survient chez l'enfant dans un climat fébrile, est importante, mais régresse en quelques semaines. Il persiste néanmoins dans tous les cas des manifestations pathologiques ; le type immunologique est différent de ce que nous venons de voir, soit de type gamma M avec agglutinines froides élevées, ou mixte ou Gamma G.

				HEMOLYSE				
NOM	Sexe	Age	Prodromes	Début	Intensité	Evolution	Durée	Type
AU...	F	10m	Rhino-pharyngite	2me jour	+++	Favorable	15 jours	C'
CAR...	M	8	"Grippe"	3me jour	+++	Favorable	30 jours	C
COR...	F	14m	Rhino-pharyngite	4me jour	+++	Favorable	60 jours	C'
RIG...	M	1	Rhino-pharyngite	3me jour	+++	Favorable	60 jours	C'
LED...	M	2	Conjonctivite O° ↗	5ème jour	++	Favorable	70 jours	C'
MAR...	F	2 1/2	O° ↗	3ème jour	++	Favorable	60 jours	C'

Tableau n°6

L'anémie hémolytique aiguë de l'enfant de type Complément.

Nous pensons que ces cas sont différents et pour l'instant ne peuvent être considérés que comme des anémies aiguës.

Etiologie

La survenue d'anémies hémolytiques auto-immunes, au cours d'affections virales est un fait certain mais rare (DACIE).

Le virus en cause a parfois été identifié (LAROCHE et Coll.) ornithose (GOUDEMAND et Coll.), virus de la grippe. L'agent d'Eaton mis en cause dans un grand nombre de pneumonies atypiques, ne parait avoir été recherché dans les observations d'anémies hémolytiques.

Dans tous ces cas il existe une élévation du taux des agglutinines froides probablement responsable de l'hémolyse.

Par contre, les observations que nous rapportons chez l'enfant, ont donné lieu chaque fois à l'étude virale habituelle dont les résultats sont décevants :

	Leb.	Mar..	Rig..	Auv..	Car...
Virus :	-	Grippe souche B A2 1957	Virus syncitial dans la gorge	Adéno-v. dans la gorge	- sang selles gorge

Dans les cas AUV.., RIG.. il n'y a pas eu une augmentation simultanée des anticorps correspondants et les virus mis en évidence ne peuvent être considérés comme pathogènes.

Nous n'avons pas noté de tableau clinique pouvant évoquer une mononucléose infectieuse, maladie souvent mise en cause (DACIE, FEKETE, SMITH).

DACIE cite des observations de maladies virales diverses rapportées dans la littérature : Cocksakie, oreillons, varicelle, herpès.

Malgré les résultats virologiques observés, nous avons l'impression que cette hémolyse brutale de l'enfant où le test de Coombs ne décèle pas un anticorps éluable, traduit une aggression des hématies dont on ne perçoit que le reflet immunologique. La survenue au cours d'une affection rhino-pharyngée évoque fortement une origine virale.

Une étude virologique plus poussée permettrait peut être de déceler le facteur causal, si elle était pratiquée au début de la maladie.

B- L'HEMOLYSE COMME AFFECTION IDIOPATHIQUE CHRONIQUE répondant à la maladie des agglutinines froides.

La maladie dite "des agglutinines froides" se détache facilement de l'ensemble des anémies auto-immunes par ses caractères cliniques et immunologiques.

Pourtant elle a été longtemps confondue avec la maladie de RAYNAUD par ses manifestations vaso-motrices et avec l'hémoglobinurie paroxystique type DONATH LANDSTEINER par la brutalité des accès d'hémolyse.

1- Elle associe en effet trois symptomes cliniques majeurs :
- des troubles vaso-moteurs des extrémités ;
- des poussées d'hémolyse ;
- des crises d'hémoglobinurie.

C'est une affection rare : SCHUBOTHE a colligé dans une revue récente, 64 cas dans la littérature. Nous en dénombrons 8 dans notre étude. Tableau n°7.

Dans notre groupe, il y a 7 femmes pour 1 homme et on retrouve ainsi la prédilection féminine du groupe des anémies de type gamma M que nous reverrons. Pour SCHUBOTHE au contraire, il y a une majorité d'hommes.

La maladie débute toujours tardivement et dans la majorité des cas après 50 ans.

La sensibilité au froid est le symptôme commun à tous les malades et rend compte de l'évolution.

C'est en effet toujours à l'occasion d'une exposition à une température basse, d'ailleurs variable d'un malade à l'autre, que les troubles apparaissent.

NOM	Sexe	Age	Troubles vaso-moteurs	Hburie	Hémolyse	Evolution	Taux d'ag.f.
COR...	F	74	+++	+	+	2 ans	1/64
KAI...	F	70	+	+	+	8 ans	1/16.000
RIT...	F	68	++	o	±	2 ans	1/256
ROU...	M	70	+++	+	+	2 ans	1/I28
DUV...	F	55	++	+	+	8 ans	1/256
DUR...	F	40	++	+	+	19 ans	1/I28
TRO...	F	54	++	+	+	11 ans	1/I28
GAS...	F	36	+	+	+	5 ans	1/256

Tableau n°7

La maladie chronique des agglutinines froides.

Les troubles vaso-moteurs :

Ils touchent les extrémités : doigts, orteils, nez et oreilles. Ils sont d'intensité variable, marqués par une pâleur soudaine ou au contraire une cyanose. Ils sont douloureux mais sont rapidement réversibles à la chaleur. (ANDRE et Coll.)

Ils peuvent se compliquer de gangrène : cas ROU...
cas CORN...

L'hémolyse :

Elle est brutale et en règle importante, pouvant provoquer une déglobulisation massive.

Parfois, à l'inverse, tout se résume à une auto-agglutination de découverte systématique sans anémie marquée : cas ROU..., RIT...

L'hémoglobinurie :

Elle suit toute hémolyse importante et se voit surtout lors des expositions prolongées à une température très basse.

Elle est retrouvée dans la plupart de nos cas.

La maladie évolue par accès. Dans leur intervalle, à température suffisante, le trouble est inapparent et la durée de vie des hématies est normale.

On peut alors le mettre en évidence par des manoeuvres simples :
- manoeuvre du doigt d'EHRLICH
- refroidissement conjonctival d'IWAI
- test de ROSENBACH.

Les trois symptomes n'évoluent pas toujours ensemble, mais l'interrogatoire les note dans tous les cas.

La variabilité clinique s'explique très précisément par :

- la susceptibilité individuelle à la température ;
- les variations des phénomènes immunologiques d'un sujet à l'autre.

Les caractères immunologiques sont également très précis.:
On trouve dans tous les cas :
- un test de Coombs de type gamma M + C'
- une élution positive à +4° donnant une spécificité anti I
- un taux élevé d'agglutinines froides allant de 1/32 à plusieurs milliers dans nos cas.

La maladie est due en effet à la présence d'un taux élevé d'agglutinines froides d'amplitude thermique variable mais ne dépassant pas en règle 30°. Ainsi, la présence d'agglutinats peut déjà être visible directement dans le tube de sang prélevé.

La température des régions découvertes est ainsi favorable à une auto-agglutinibilité des hématies provoquant les troubles vaso-moteurs.

L'activité hémolytique n'est pas parallèle au titre d'agglutinines ; ce que nous constatons chez 2 malades où seule une auto-agglutination des hématies attire l'attention.

2- Les propriétés de l'anticorps

Les propriétés physico-chimiques

La fixation sur les hématies se fait de 0° à 30° mais elle est d'autant plus forte que la température est basse.
L'amplitude d'activité de l'anticorps dépend de l'importance du titre à 4°.
La désensibilisation survient en règle à 30°.
Fixation et désensibilisation sont des phénomènes instantanés (SHUBOTHE).

La dissociation est complète après réchauffement (EVANS, HARBOE) ; le complément demeure fixé à la surface des globules rouges, ainsi que souvent une parcelle de gamma M.

L'activité hémolytique dépend de la température et du pH

- Elle est optimum à un pH légèrement acide, comprenant la marge du pH physiologique.

- La zone de température optima est comprise entre 15 et 30° correspondant à l'optimum d'activité du complexe : agglutinines et complément.

L'anticorps est une Gamma M globuline, de classe 19S. On a pu préciser que les chaines légères de la protéine sont uniquement de type Kappa s'opposant ainsi aux agglutinines froides au cours des pneumopathies atypiques qui contiennent les deux types de chaines (KAPPA et LAMBDA).

Cette unicité de structure est en faveur d'une origine monoclonale. L'intégrité des liaisons du polymère est indispensable à l'activité de l'anticorps et cette propriété est à la base des essais thérapeutiques récents ; on peut en effet in vitro annuler toute activité agglutinante par hydrolyse de la macromolécule par les mercaptans.

Spécificité :

La spécificité a pu être précisée dans tous nos cas. Elle est de type anti I, soit simple, soit anti I complexe : AI, HI, BI, etc... (GERBAL et Coll.)
Il existe cependant des cas où une autre spécificité a pu être démontrée (VAN LOGHEM, EVANS) mais ces observations sont très rares.

3- L'évolution

L'évolution générale de la maladie se fait par accès entre lesquels les symptomes sont inexistants. La bonne tolérance est un caractère supplémentaire du syndrome. Il faut néanmoins distinguer deux possibilités :

a- La maladie reste identique, sans modifications cliniques ou biologiques : c'est le cas pour 6 malades dont une évolution de 19 ans.

b- Des modifications apparaissent sur lesquelles on a récemment insisté :

- Modifications hématologiques : cas CORN...

Une infiltration lymphocytaire sanguine et médullaire se fait jour très rapidement sans adénopathies et elle cède en quelques semaines au traitement associant Prednisone et Chlorambucil.

	G.R.	G.B.	L.sang	L.moelle	T 1/2
6-2-65	2.I50.000	10.300	64 %	51 %	9 jours
4-3-65	2.700.000	I2.400	35 %	27 %	21 jours

Dans le cas DUV... il existe constamment une lymphocytose sanguine autour de 50 % sans anomalies ganglionnaires.

Dans le cas GAS... l'infiltration médullaire apparait dix huit mois après la découverte de l'anémie. Elle s'accompagne d'une lymphocytose sanguine. Ces anomalies sont très sensibles après chlorambucil (Fig.6)

- Modifications protéiques

Dans 4 cas l'immuno-électrophorèse fait apparaître un taux élevé de gamma M macroglobuline et dans un cas il existe un aspect évoquant la maladie de Waldenström : cas KAI...

Ces modifications amènent à penser que la maladie des agglutinines froides est en réalité l'expression d'un trouble lymphoprolifératif primitif et d'une paraprotéinémie, qui se démasque d'une façon variable selon les individus.

Il n'y a pas un parallèlisme étroit entre le titre des agglutinines et le taux des macroglobulines. Cependant l'auto-anticorps est toujours une fraction des gamma M décelables à l'électrophorèse. Des constatations privilégiées (SHUBOTHE) prouvent que les macroglobulines comprennent l'anticorps mais également un composant inactif qui est retrouvé quand on a adsorbé l'anticorps.

4- Traitement

Le réchauffement suffit dans certains cas à lui seul pour stopper la poussée d'hémolyse.

Les corticoïdes peuvent être actifs d'une manière immédiate; souvent ils sont inefficaces, de toutes façons, ils ne préviennent pas la survenue des poussées et leur emploi au long cours parait inutile.

Dans deux cas l'apparition d'une infiltration lymphocytaire a fait utiliser le Chlorambucil qui non seulement a fait disparaître l'anomalie, mais parait encore avoir une action sur l'évolution générale de la maladie.

Nous n'avons pas l'expérience de produits de type mercaptans qui ont été proposés pour briser les liaisons des chaines pro-

téiques des anticorps. Les quelques observations publiées ne donnent pas de résultats significatifs (HARBOE, OLESEN... LOWELL et Coll., RITZMANN et LEVIN).

Au total, la maladie des agglutinines froides est une affection touchant électivement la femme, marquée par des signes cliniques, évolutifs et immunologiques précis.

La survenue de modifications hématologiques et protidiques donne une orientation dans la recherche du trouble causal.

C- L'ANEMIE HEMOLYTIQUE AU COURS DES MALADIES MALIGNES

La survenue d'une anémie hémolytique à auto-anticorps au cours des maladies hématologiques est fréquente.

Nous l'avons constaté dans 40 cas (Tableau n°1).

1- La leucémie lymphoïde

C'est la circonstance de survenue la plus répandue puisqu'elle existe dans 19 cas.

L'anémie hémolytique survient à n'importe quel moment de l'évolution :

- 11 fois la maladie est déjà connue ;
- 7 fois, simultanément ;
- 2 fois l'hémolyse précède la prolifération.

La survenue de l'anémie ne modifie pas le pronostic de la maladie sous-jacente qui reste le principal facteur de l'évolution. L'hémolyse s'arrête spontanément ou sous l'effet du traitement. Elle évolue en règle par poussées qui peuvent correspondre à des poussées leucémiques.
Dans aucun cas, la gravité de l'hémolyse n'a modifié la durée de l'évolution.
Il n'y a de même aucun rapport entre la gravité de la leucémie et la survenue de l'hémolyse.

Dans 6 cas, on a observé la survenue de l'anémie malgré un taux faible de gamma globulines plasmatiques. Dans 1 de ces cas, l'apparition de l'hémolyse s'accompagne d'une élévation des gammas globulines passant de 6,7 à 13 % (cas IBA...)

L'association de prednisone et de chlorambucil est très efficace sur la poussée d'hémolyse.

La splénectomie n'a pas été pratiquée dans nos cas.
La radiothérapie splénique a été pratiquée une fois avec succès.

La fréquence de survenue d'une hémolyse par auto-anticorps au cours des leucémies lymphoïdes chroniques est diversement appréciée : très grande pour B. DREYFUS, dans 20 % des cas pour DAMESHEK ; WASSERMAN ne trouve que 9 cas sur 58 observations ; WIDEBAEK n'a observé entre 1951 et 1960 que 13 cas.

Il n'y a aucune spécificité immunologique puisqu'on peut mettre en évidence tous les types d'anticorps.
Les cas de leucémie lymphoïde répondent aux 3 groupes :
- Gamma G : 10 cas ;
- Gamma M : 5 cas ;
- Mixte : 4 cas.

2- Les sarcomes

Dans 10 cas, l'anémie apparait au cours de l'évolution d'un sarcome :
- réticulo-sarcome : 5 cas ;
- lymphosarcome : 3 cas ;
- dans deux cas, le diagnostic histologique reste hésitant entre réticulosarcome et maladie de Hodgkin (cas BRO... et CHA...).

Dans un cas l'hémolyse précède de longue date l'extériorisation de la maladie maligne : cas BRO... délai de 5 ans.
En dehors de cette valeur prémonitoire, la maladie hémolytique est toujours un phénomène peu important dans l'évolution.

La corticothérapie est efficace dans l'immédiat. La splénectomie pratiquée une fois a été suivie d'une rémission de 5 ans.

Il n'y a pas de spécificité immunologique et on retrouve ces cas dans les 4 groupes :

Gamma G : 2 cas
Mixte : 2 cas
Gamma M : aggl. fr. élevées : 2 cas
Gamma M : aggl. fr. normales : 4 cas.

3- La maladie de WALDENSTROM

Comme dans toutes les autres proliférations lymphoïdes, on peut observer la survenue d'une anémie hémolytique au cours d'une macroglobulinémie de WALDENSTROM. (VIDEBAEK)

a- Trois cas répondent à une telle association :

	Adénopathies	LS %	LM %	Hémorragies	Macro	Début MW	Début H
LEJ...	+	52%	62%	+	34 %	1964	1964
CAU...		40%	10%		27 %	1964	1964
DUF...	+	41%	38%		18 %	1964	1962

Dans un cas l'hémolyse a précédé de longue date l'extériorisation d'une prolifération lymphocytaire avec taux élevé de paraprotéine. La splénectomie a fait disparaitre l'anémie, mais les signes immunologiques ont persisté ; la chimiothérapie a supprimé l'infiltration lymphocytaire mais le taux de macroglobuline reste toujours élevé (cas DUF...).

Dans le cas CAU... on découvre à l'occasion d'une intervention sur les voies biliaires pour lithiase pigmentaire et sur la rate, un kyste rénal dont l'examen histologique révèle l'existence d'un épithélioma rénal in situ. S'agit-il d'une coïncidence ou d'une maladie primitive cancéreuse s'étant manifestée par une paraprotéinémie et une anémie auto-immune ?

Dans les 3 cas, le diagnostic de macroglobulinémie nous paraît suffisamment établi sur des données cliniques et surtout cytologiques et protidiques. Ces états sont différents de l'évolution que l'on peut observer au cours de la maladie des agglutinines froides et dont nous avons rapporté 1 cas.

En effet immunologiquement on constate dans les trois cas un test de Coombs de type mixte sans agglutinines froides élevées.

4- La maladie de BRYLL-SYMMERS

Cette association se retrouve 2 fois :

· Dans le cas POL... la maladie ganglionnaire débute en 1957. Après plusieurs poussées, on découvre en 1965 une infiltration médullaire lymphoïde et un test de Coombs positif, de type Gamma G. Il n'existe pas d'expression clinique d'anémie.

Par contre on constate à plusieurs reprises un taux élevé au séro-diagnostic de toxoplasmose : 1/2000.

Dans le cas SAD..., plus récent, le diagnostic actuel est celui de maladie de Bryll-Symmers.

Il s'agit d'une poussée ganglionnaire généralisée survenant chez une jeune fille de 19 ans avec splénomégalie, s'accompagnant d'une anémie importante avec un test de Coombs de type Gamma M, d'une hypergammaglobulinémie à 40 %. Là encore, le séro-diagnostic de toxoplasmose est positif à des taux croissants de 1/100 à 1/200. La biopsie ganglionnaire fait porter le diagnostic.

En quelques mois, on observe spontanément la disparition de tous les signes cliniques, immunologiques et le taux des gammaglobulines est à 23 %.

5- Les leucoses aiguës

a- Elles s'associent exceptionnellement à une anémie hémolytique. VIDEBÆK cite un cas observé entre 1951 et 1960. SHUNK et LEHMAN rapportent un autre cas. FRUMIN un cas avec Coombs +.

b- Nous rapportons deux cas :

Dans le cas MIL...: la maladie débute chez une femme de 54 ans par une anomalie thyroïdienne qui fait poser le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto : présence d'anticorps anti-thyroïdiens (Dr EYQUEM). Il existe une anémie mais la formule est normale. La malade est soumise à la corticothérapie. Deux mois après, sous traitement, l'anémie s'accentue tandis que la formule sanguine devient lymphocytaire avec une infiltration leucoblastique de la moelle à 90 %. Le test de Coombs est de type mixte. L'évolution est rapidement fatale ; l'étude histologique de la thyroïde se montre qu'une sclérose mutilante et fait réfuter le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto.

Dans le cas LEF... : l'anémie hémolytique est découverte en même temps que la prolifération maligne chez un homme de 69ans. Il s'agit d'une leucémie myéloblastique. Le test de Coombs est type Gamma M.

Dans les deux cas, l'anémie hémolytique est un phénomène secondaire.

c- Nous rapprocherons le cas REG... où la maladie maligne est une érythro-leucose :

Il s'agit d'une femme de 74 ans dont la maladie débute par une hémolyse en janvier 1965 avec d'emblée leucopénie, thrombopénie et un aspect médullaire anormal ; les éléments myéloïdes et érythroblastiques sont anormaux et de type malins. La biopsie osseuse révèle un aspect leucoblastique avec une réaction érythroblastique (Prof. agr. DUHAMEL).

Le test de Coombs est de type Gamma G et la durée de vie des hématies mesurée au Cr 51 est de 9 jours 1/2.

L'évolution est rapidement fatale.

d- Ainsi dans les 3 cas, la sensibilisation des hématies est indéniable. La rapidité de l'évolution ne permet pas dans tous les cas une appréciation valable de la part de l'hémolyse dans l'anémie. Une étude plus systématique de toutes les leucémies aiguës serait utile.

Dans un cas on observe des anomalies immunologiques multiples chez une femme aboutissant à une prolifération maligne lymphoblastique.

6- Les hématodermies

a- Il est exceptionnel de voir survenir une anémie hémolytique au cours d'une maladie maligne d'expression cutanée. ZEMEK et Coll. rapportent un cas de sarcome de Kaposi et citent une autre observation de la littérature (MARTENSON et HENRICKSON)

b- Nous rapportons 3 observations très différentes dans le type de la maladie cutanée.

Cas MAQ..., chez un homme débute en 1958 une réticulomatose histio-monocytaire de Sézary.

Après plusieurs poussées sensibles à la corticothérapie, on constate une anémie en 1965, rapidement intense. Le test de Coombs est de type mixte. En même temps apparait une hépatosplénomégalie et des adénopathies.
La mort survient peu après.

Cas NOT..., chez une femme, début en 1961 d'une maladie comprenant :
- une anémie hémolytique à auto-anticorps chauds ;

- des signes cutanés inflammatoires dont la nature ne sera reconnue qu'en 1964 ;
- une fièvre élevée avec arthralgies et hypergamma globulinémie.

La prednisone a un effet remarquable sur tous ces troubles.

Il faut noter des variations des réactions syphilitiques depuis 1955 avec Nelson négatif.

En 1964, survient une nouvelle poussée cutanée qui fait poser sur examen histologique le diagnostic de maladie de Weber-Christian.

On constate en même temps une infiltration lymphocytaire du sang et de la moelle, et une diffusion de l'aspect de cytostéatonécrose à la moelle.

Le test de Coombs est de type Gamma G. L'hémolyse évolue par poussées sensibles à la corticothérapie.

Il existe enfin des anomalies protéiques avec une élévation du taux de la macroglobuline à l'immuno-électrophorèse.

Cas THO... : chez une femme de 31 ans, apparition d'une tumeur lymphoïde cutanée traitée par radiothérapie.

Rechute 11 ans après.

2 ans après celle-ci apparition d'une hémolyse avec test de Coombs positif et de type Gamma G.

c- Ainsi, dans deux cas, l'hémolyse apparait après plusieurs années d'évolution alors que la maladie se généralise et prend une évolution grave.

Dans le cas NO..., l'hémolyse devient évidente quand débute la maladie cutanée mais il existe très probablement des anomalies immunologiques antérieurement, comme le prouvent les variations très rapides des réactions cutanées syphilitiques (AHRENGOT et SCHMIDT).

D- LES AUTRES MALADIES CONCOMITANTES

1- Le Lupus érythémateux disséminé

a- L'association d'une anémie hémolytique auto-immune à un lupus érythémateux disséminé est particulièrement frappante car ces deux affections représentent le type même d'affections par auto-immunisation.

L'association est cependant rare.

WORLEDGE relève 10 cas observés par DACIE entre 1947 et 1965.

VIDEBAEK trouve 10 cas d'anémie auto-immune sur 24 L.E.D. étudiés et rapporte les cas relevés dans la littérature qui dénotent un matériel d'étude probablement très différent, tant les résultats sont variables :

DUBOIS, 6 cas sur 9
PISCIOTTA, 1 cas sur 7
MICHAEL, 1 cas sur 111
LEE et DAVIS, 5 % des cas.

b- Nous relevons pour notre part, dans cette étude :
4 cas sûrs ;
3 cas douteux.

Tableau n°8

Dans les 4 cas où le diagnostic de lupus érythémateux disséminé est sûr, l'hémolyse est découverte simultanément lors d'un examen systématique ou dans les mois qui suivent le début de la maladie.

Dans les 3 cas où le diagnostic de lupus érythémateux disséminé n'est pas assuré, l'anémie hémolytique survient au milieu de symptômes cliniques et immunologiques qui font évoquer une maladie "centrale".

			L. E. D.			HEMOLYSE	
Noms	Age	Sexe	Clinique	Biologie	Début	Début	Type
BOUR..	8	F	Péricarde Reins	cel.Le +	8/64	8/64	Mixte
AMR..	44	H	Péricarde Plèvres	cel.Le +	4/64	5/64	G
CES..	33	F	Peau - T° reins	cel.Le +	2/65	3/65	M
ROU..	52	F	Peau T°	cel.Le +	1/65	10/65	M
LEM..	36	F	Péricarde Plèvres		8/64	8/64	Mixte
RIV..	27	F	Pancyto-pénie	Anti-DNA Anti-est.		11/63	Mixte
MIC..	39	F	Reins Peau	Hypo		9/65	M

Tableau 8 - Association de L.E.D. et d'AH.A.A.

- Dans le cas RIV... c'est l'association d'une leucopénie, d'une thrombopénie, d'un anticorps antinoyau à taux faible et d'anticorps anti estomac chez une femme jeune. L'hémolyse évolue depuis 3 ans et la preuve d'une maladie concomitante manque toujours.

- Dans le cas MIC... c'est la découverte d'un syndrome néphrotique au cours d'une maladie de BROCQ-DUHRING, associé à une hémolyse, avec test de Coombs de type Gamma M et à une hypogamma globulinémie.

- Dans tous ces cas, on peut constater :

. la variété du type d'anticorps mis en évidence :
3 fois Gamma M ;
3 fois Mixte ;
1 fois Gamma G.

. la prédominance du sexe féminin : 6 cas et seule l'anémie de type Gamma G survient chez un homme ;

. l'efficacité de la corticothérapie sur l'anémie hémolytique, quelque soit le type de l'anticorps. Ceci est particulièrement net dans le cas RIV... où toute tentative de diminuer la dose, ou tout arrêt, provoque la reprise de l'hémolyse.

c- L'anémie hémolytique peut précéder de longue date (5 ans dans un cas de VIDEBAEK), l'apparition de stigmates certains de L.E.D.
Aussi, un tableau symptomatique riche avec des signes immunologiques multiples, doit toujours faire évoquer le diagnostic de LED devant une anémie hémolytique auto-immune chez la femme.

2- Les hypogammaglobulinémies

Nous relevons 2 cas où apparait une hypogammaglobulinémie en dehors d'une prolifération lymphocytaire maligne.

Dans le cas MIC... déjà cité, le taux est à 1,69 g/l.

Dans le cas BON... dès l'âge de 10 ans, il existe :

- une anémie hémolytique qui persiste depuis soit durant 11 ans le test de Coombs est trouvé positif après 9 ans d'évolution il est de type Gamma G ;
- une hypogammaglobulinémie à 1 g/l avec diarrhée, infections multiples, polyarthrite.

WORLEDGE ne cite qu'un cas observé par DACIE.

FUDENBERG rapporte 2 cas.

3- La sclérose en plaques

Nous avons observé 1 cas d'anémie survenue au cours de l'évolution d'une S.E.P. L'observation d'un cas par DACIE nous a incité à retenir ce cadre.

Cas LEP... Chez une femme de 50 ans suivie depuis 8 ans pour une S.E.P., découverte d'une pancytopénie à moelle riche avec des signes d'hémolyse et d'insuffisance médullaire.

Le test de Coombs est positif, de type mixte.

L'évolution est rapidement fatale à cause de l'état grabataire de la malade.

4- Les aplasies médullaires

Il n'est pas rare d'observer une insuffisance médullaire au cours d'une anémie hémolytique au long cours. Il s'agit le plus souvent d'états transitoires qui peuvent être rapportés à l'hémolyse, comme les crises aplasiantes brutales de la maladie de MINKOWSKI- CHAUFFARD (DACIE).

Une insuffisance médullaire peut également s'observer au cours de proliférations malignes s'associant à un test de Coombs positif.

L'insuffisance médullaire peut apparaître isolément : nous en rapportons deux cas.

Cas FLO... Chez un jeune garçon de 18 ans, la maladie débute par un purpura en Mai 1965. Il existe une pancytopénie avec moelle riche contenant des mégacariocytes.

Le test de Coombs est positif, de type mixte ; la réticulocytose est à 3,6 % alors que la durée de vie des hématies est mesurée au Cr est de 28 jours.

En quelques semaines, la pancytopénie s'accentue, la moelle devient pauvre et la mort survient en Décembre 1965 sans qu'une infiltration maligne ne se fasse jour.

Cas POU... Chez un homme de 42 ans existence depuis 1963 d'une insuffisance médullaire prédominante sur la lignée rouge, d'une splénomégalie, d'une hémolyse traduite par une durée de vie mesurée au Cr de 16 jours et d'une hypergammaglobulinémie. Le test de Coombs est de type mixte.

La corticothérapie est efficace sur l'hémolyse mais déclenche l'apparition d'un diabète.

La splénectomie pratiquée après deux ans d'évolution d'entraîne aucune amélioration. L'examen de la rate ne montre aucune anomalie proliférative. Le test de Coombs reste positif.

Les deux observations sont différentes. Dans le premier cas, le terrain, la rapidité de l'évolution rappellent les observations toujours identiques d'insuffisance médullaire isolée du sujet jeune, d'évolution rapidement fatale (J. BERNARD et Coll.) S'agit-il de formes aplasiques de leucémie aiguë ?

Dans le second cas, il s'agit au contraire d'une insuffisance durant depuis plusieurs années. Elle est très stable mais ne parait pas être expliquée par l'hémolyse : en effet, la correction de celle-ci ne modifie pas l'état médullaire.

Dans les deux cas cependant le test de Coombs reste positif Il est de type mixte.

5- Les cirrhoses

Il est classique de citer l'association d'une anémie auto-immune et d'une cirrhose.

Les états d'hémolyse sont fréquents au cours des cirrhoses mais la présence d'anomalies immunologiques parait rare sauf quand on utilise des hématies traitées par un enzyme protéolytique.

Dans deux cas une anémie avec un test de Coombs positif survient dans l'évolution d'une cirrhose alcoolique apparemment banale :

- Dans un cas le test de Coombs de type mixte devient négatif après deux ans d'évolution, mais les épreuves aux hématies traitées restent positives.

- Dans d'autres cas, le test de Coombs de type Gamma G reste positif après un an d'évolution.

Une étude systématique récente de 89 cas de cirrhoses alcooliques et non alcooliques confirme notre impression de la rareté des anémies hémolytiques dans ce cadre.

Il existe au cours des cirrhoses un désordre immunologique certain, mais celui-ci n'est pas tout à fait superposable à ce que l'on observe au cours des anémies hémolytiques à auto-anticorps (ROCHANT et Coll.)

E- LES ANEMIES IDIOPATHIQUES

Nous entendons sous ce terme, tous les cas qui ne répondent pas aux cadres précédents.

Nous relevons ainsi 40 cas, 15 sont trop récents ayant débuté il y a moins d'un an pour qu'on puisse éliminer une cause ou une association non extériorisée.

Ce délai est d'ailleurs arbitraire et nous pensons que le cadre des anémies idiopathiques doit se restreindre au fur et à mesure de l'évolution.

Nous avons rapporté 2 cas en apparence aigus chez l'enfant.

Dans les 23 cas restants, l'évolution est chronique et bien tolérée. Nous relevons un décès chez une femme âgée au cours d'une insuffisance cardiaque.

a- La durée d'évolution est variable dans nos cas : le plus ancien remonte à 15 ans.

b- Ces cas se répartissent ainsi :

- sexe : 14 femmes, 9 hommes ;
- immunologie :

Gamma M	-	4 cas
Gamma G	-	10 "
Mixte	-	9 "

c- La corticothérapie est efficace sur la poussée d'hémolyse dans tous les cas, à une dose donnée variable selon le malade. Un traitement prolongé parait éviter les rechutes dans certains cas tant de type Gamma G que Gamma M mais il ne faut pas méconnaître les inconvénients qui peuvent conduire à son arrêt.

On peut observer ainsi :

- une disparition de l'anémie avec persistance des stigmates immunologiques ;

- une évolution par poussées avec disparition transitoire des signes cliniques et immunologiques, ce qui est plus rare.

La splénectomie a été pratiquée 6 fois dont une fois devant la gravité de l'hémolyse. Elle entraîne toujours une amélioration immédiate traduite soit par la disparition des signes d'anémie, soit par une diminution importante des doses de corticoïdes.

Cette amélioration peut durer des années : cas PET... GEL... mais la rechute parait inévitable.

III- CORRELATIONS ENTRE LES DONNEES CLINIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

Nous avons cherché à établir une relation entre les groupes immunologiques proposés et l'expression clinique de la maladie hémolytique.

A- Les anémies du groupe Gamma M avec agglutinines froides élevées.

Nous en avons observé 16 cas.

Elles se voient essentiellement chez la femme : 74 % des cas.

Elles répondent à 3 cadres cliniques :

- Affection aiguë respiratoire infectieuse :

  l'hémolyse survient vers la troisième semaine ; elle est transitoire, on observe la disparition de tous les signes cliniques en quelques semaines et des signes immunologiques en moins de 6 mois.

- La maladie des agglutinines froides :

  c'est une affection chronique touchant électivement la femme. Les poussées sont déclenchées par le froid et le traitement de l'accès est d'une efficacité variable.

  La maladie est bien tolérée. Il faut connaître la possibilité de survenue de modifications lymphocytaires et dysprotéinémiques.

- Une hémopathie :

  Il s'agit avant tout d'une prolifération lymphocytaire ou d'un sarcome.

  Les corticoïdes sont efficaces sur la poussée d'hémolyse mais inconstamment.

III- CORRELATIONS ENTRE LES DONNEES CLINIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

Nous avons cherché à établir une relation entre les groupes immunologiques proposés et l'expression clinique de la maladie hémolytique.

A- Les anémies du groupe Gamma M avec agglutinines froides élevées.

Nous en avons observé 16 cas.

Elles se voient essentiellement chez la femme : 74 % des cas.

Elles répondent à 3 cadres cliniques :

- Affection aiguë respiratoire infectieuse :

  l'hémolyse survient vers la troisième semaine ; elle est transitoire, on observe la disparition de tous les signes cliniques en quelques semaines et des signes immunologiques en moins de 6 mois.

- La maladie des agglutinines froides :

  c'est une affection chronique touchant électivement la femme. Les poussées sont déclenchées par le froid et le traitement de l'accès est d'une efficacité variable.

  La maladie est bien tolérée. Il faut connaître la possibilité de survenue de modifications lymphocytaires et dysprotéinémiques.

- Une hémopathie :

  Il s'agit avant tout d'une prolifération lymphocytaire ou d'un sarcome.

  Les corticoïdes sont efficaces sur la poussée d'hémolyse mais inconstamment.

B- Les anémies du groupe Gamma M sans agglutinines froides élevées

Nous en avons observé 21 cas.

Elles se voient surtout chez la femme : 64 % des cas.

Elles répondent pratiquement à un seul cadre clinique : une maladie hématologique maligne.

Ainsi, une discussion diagnostique très précise peut actuellement être menée devant toute anémie hémolytique auto-immune de type Gamma M, répondant aux 2 premiers groupes de la classification immunologique.

L'analyse soigneuse des signes cliniques, c'est à dire avant tout l'existence ou non de troubles vaso-moteurs ou de signes pulmonaires, jointe à la précision immunologique permet dans tous les cas de classer la maladie et de connaître ainsi l'efficacité du traitement, l'évolution et le pronostic.

Le cas BEN... est l'illustration de cette possibilité : il s'agit d'une femme de 70 ans atteinte d'une anémie hémolytique de type Gamma M avec un taux d'agglutinines froides normal.
Il n'y a bien entendu aucun trouble vaso-moteur ni pulmonaire.
La maladie est chronique.
Ce cas répond donc théoriquement à une maladie hématologique maligne.

Effectivement, après deux ans d'évolution, au décours d'une intervention sur les voies biliaires à cause d'un ictère rétentionnel de type pigmentaire et d'une splénectomie pratiquée à cette occasion devant une séquestration splénique isolée, apparait une leucose lymphoïde typique.

Il y a dans notre série deux autres cas idiopathiques et nous pensons qu'une hémopathie se fera jour au cours de l'évolution.

Au total, une anémie hémolytique auto-immune de type Gamma M répond pratiquement toujours à une maladie sous-jacente. Lorsque le taux des agglutinines froides est bas, il y a la plus grande probabilité pour découvrir une maladie maligne.

C- Les anémies à auto-anticorps de type Complément

C'est une classe originale dans la classification proposée par SALMON et qui correspond à un état clinique précis qu'il nous parait important de dégager.

Il s'agit des anémies aiguës de l'enfant dont nous avons observé 6 cas et auxquelles nous avons rattaché un cas de simple immunisation.

La maladie survient exclusivement chez l'enfant.

Elle débute brutalement au cours d'une affection aiguë des voies respiratoires, dans les premiers jours de la maladie.

La déglobulisation est massive mais l'hémolyse est toujours stoppée rapidement avec disparition de tous les signes cliniques hématologiques et immunologiques.

La prednisone est très efficace, à une dose qui varie selon les malades, cas MAR...

D- Les anémies du groupe Gamma G

Nous en avons observé 35 cas.

Il n'y a pas de prédominance de sexe : 18 femmes ;
17 hommes.

Elles répondent à deux cadres cliniques :

- une maladie hématologique maligne retrouvée dans 16 cas ;
- maladie idiopathique dans 10 cas.

Les 9 cas restants sont trop récents.

L'hémolyse est dans l'ensemble plus importante que dans le groupe gamma M. Elle est sensible à la corticothérapie.
La splénectomie a été pratiquée 7 fois : elle entraîne une amélioration immédiate mais une rechute est inévitable car l'auto-immunisation persiste. Les indications de la splénectomie dépendent de l'étude de la séquestration et surtout d'une contre indication des corticoïdes.

E- Les anémies du groupe mixte

Nous en avons observé 35 cas.

Il existe une nette prédominance féminine : 25 cas, soit 71%.

Elles répondent à deux cadres cliniques :

- une maladie hématologique maligne ou une affection concomitante individualisée retrouvée dans 18 cas ;
- une maladie idiopathique dans 17 cas dont 9 évoluent depuis plusieurs années (un cas depuis 15 ans).

L'hémolyse est dans l'ensemble plus sévère que dans le groupe Gamma M. Elle est sensible à la corticothérapie. Dans les cas chroniques, l'inconvénient de l'emploi prolongé des corticoïdes est la seule limite du traitement. La dose efficace varie selon les malades, le moment de l'évolution : elle est en règle faible.

L'existence de 2 types d'anticorps, les variations que l'on observe au cours de la maladie font évoquer un trouble immunologique profond.

Ainsi, il existe une correspondance très étroite entre les aspects cliniques des anémies auto-immunes et la spécificité des anticorps.

Peut-on déduire que l'étiologie non seulement marque l'évolution de la maladie mais également le type de l'anticorps qui intervient ?

COMMENTAIRES

Ce travail n'apporte qu'une modeste contribution à l'étude des anémies hémolytiques à auto-anticorps dont la meilleure compréhension résulte de l'oeuvre monumentale de DACIE, des travaux constants des équipes de DAMESHEK, DAUSSET et COLOMBANI, LEDDY, MOLLISSON, WEINER, WIENER, SALMON, SHUBOTHE, Van LOGHEM entre autres qui ont complété progressivement les premières observations de HAYEM (1898), de WIDAL, ABRAMI et BRULE (1908), et celles de CHAUFFARD et TROISIER (1908).

Néanmoins, cette étude clinique d'une série importante d'observations sur une période de 2 ans avec un long recul pour un grand nombre de cas, nous a permis de dégager quelques points qu'il nous parait intéressant de discuter.

La prédominance féminine

La prédominance féminine de la maladie est une notion qu'on retrouve dans toutes les revues précédentes. DACIE note 105 femmes sur 175 cas, soit 60 % et il n'y a qu'une différence minime entre les cas secondaires et les cas idiopathiques. SACKS, WORKMAN et JAHN notent également une prédominance féminine nette sur 147 cas d'anémies auto-immunes. DAUSSET et COLOMBANI sur 128 cas établissent une différence entre les cas secondaires et idiopathiques : 40 % de femmes dans le premier cas, 61 % dans le second.

Dans notre étude de 114 observations, il y a une proportion de 62,2 % de cas féminins. Ceci se retrouve dans les groupes gamma M avec ou sans agglutinines froides, est d'une particulière netteté dans la maladie chronique des agglutinines froides,

se voit également dans le groupe mixte alors qu'il n'y a pratiquement pas de différence dans le groupe gamma G.

Il apparait ainsi une relation entre le sexe et le type gamma M de l'anticorps fixé sur l'hématie puisque cet anti-corps est commun aux groupes immunologiques gamma M et Mixte.

Peut-on incriminer un facteur héréditaire, génétique ou du moins une plus grande facilité à fabriquer un type donné d'anticorps ?

Nous ne pouvons que le suggérer en s'aidant d'autres faits déjà connus tels la plus longue survie des femmes atteintes de maladie cancéreuse, la longévité globale des femmes et surtout la plus grande aptitude de la femme à l'éclosion de maladies auto-immunes.

BURCH suggère ainsi que la plus grande sensibilité de l'appareil immunoformateur de la femme a une base génétique et qu'il y a une relation entre le chromosome X et la synthèse des immuno-globulines.

La variété clinique

L'anémie hémolytique à auto-anticorps n'est pas une maladie unique. Il est possible de distinguer par une étude clinique plusieurs formes dont l'expression est différente et dont le pronostic n'est pas le même.

La maladie chronique des agglutinines froides survient électivement chez la femme et plus volontiers à un âge avancé. Elle est nettement influencée par le froid et les poussées d'hémolyse s'accompagnant toujours d'autres signes cliniques très reconnaissables. Elle évolue d'une manière prolongée et elle est bien supportée.

L'anémie hémolytique aiguë et curable de l'enfant survient au début d'une affection des voies aériennes supérieures. Elle est toujours d'une intensité dramatique et son évolution est toujours rapidement favorable. Il semble bien s'agir d'une maladie spontanément bénigne, de brève durée.

L'hémolyse au décours d'une pneumonie atypique de l'adulte, probablement virale est elle aussi bénigne et régressive.

Les hémopathies et en particulier les maladies lymphoprolifératives s'accompagnent dans bien des cas d'une anémie auto-immune qui n'est souvent qu'un phénomène secondaire et dont l'évolution n'est nullement parallèle à celle de la maladie sous-jacente.

Ce groupe est important puisqu'il représente le tiers de nos cas environ.

D'autres maladies peuvent également s'accompagner d'une anémie auto-immune qui là aussi n'est souvent qu'un épiphénomène : il s'agit surtout du lupus érythémateux disséminé.

Enfin, dans certains cas, il n'y a aucune particularité clinique, ni de maladie sous-jacente. L'hémolyse est d'une intensité variable et elle est en règle d'évolution chronique. Ces cas idiopathiques représentent globalement 33 % de nos cas mais 13 % seulement ont plus d'un an d'évolution. Il est très probable que la persistance de la maladie fera apparaître des anomalies associées qui réduiront encore ce chiffre.

Cette variété clinique est une donnée qui nous parait importante à retenir dans la mesure surtout où elle répond à une variété immunologique correspondante. Nous avons pu constater qu'il en était ainsi.

L'hémoglobinurie paroxystique a frigore

Nous n'avons noté aucun cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore. C'est une affection très rare puisque BECKER n'a retrouvé qu'un cas en 20 ans à la Clinique de l'Université de Chicago ; NABARRO n'a retrouvé que 13 cas évidents en 27 ans au Great Ormond Street Hospital à Londres. DACIE en rapporte néanmoins 8 cas observés entre 1947 et 1961.

Le traitement

1/ La splénectomie est devenue d'indication exceptionnelle au cours des anémies auto-immunes.

Elle a été pratiquée dans 14 cas, le plus souvent il y a quelques années et ainsi nous avons la preuve que l'effet favorable qui existe souvent n'est que transitoire : cas BER..., BRO..., GEL..., BON... Elle ne supprime en rien le trouble fondamental et lors de la poussée suivante, la séquestration des hématies a lieu au niveau du foie : le cas PET... est particulièrement éloquent.

2/ La corticothérapie est la thérapeutique essentielle

a- En dehors de la maladie chronique des agglutinines froides où son efficacité est médiocre, elle permet en général de stopper la poussée d'hémolyse.

Elle peut prévenir les rechutes par une administration prolongée d'une manière variable selon les cas mais souvent très nette qu'il s'agisse d'anémies du groupe gamma M, gamma G ou mixte.

Dans ces cas, la dépendance de certains malades est remarquable : cas HER... et elle apparait alors comme un traitement substitutif car toute diminution au-dessous d'une certaine dose provoque une reprise de l'hémolyse : cas HER... MAR...
Il existe certainement une dose efficace différente pour chaque malade. Fig. 5

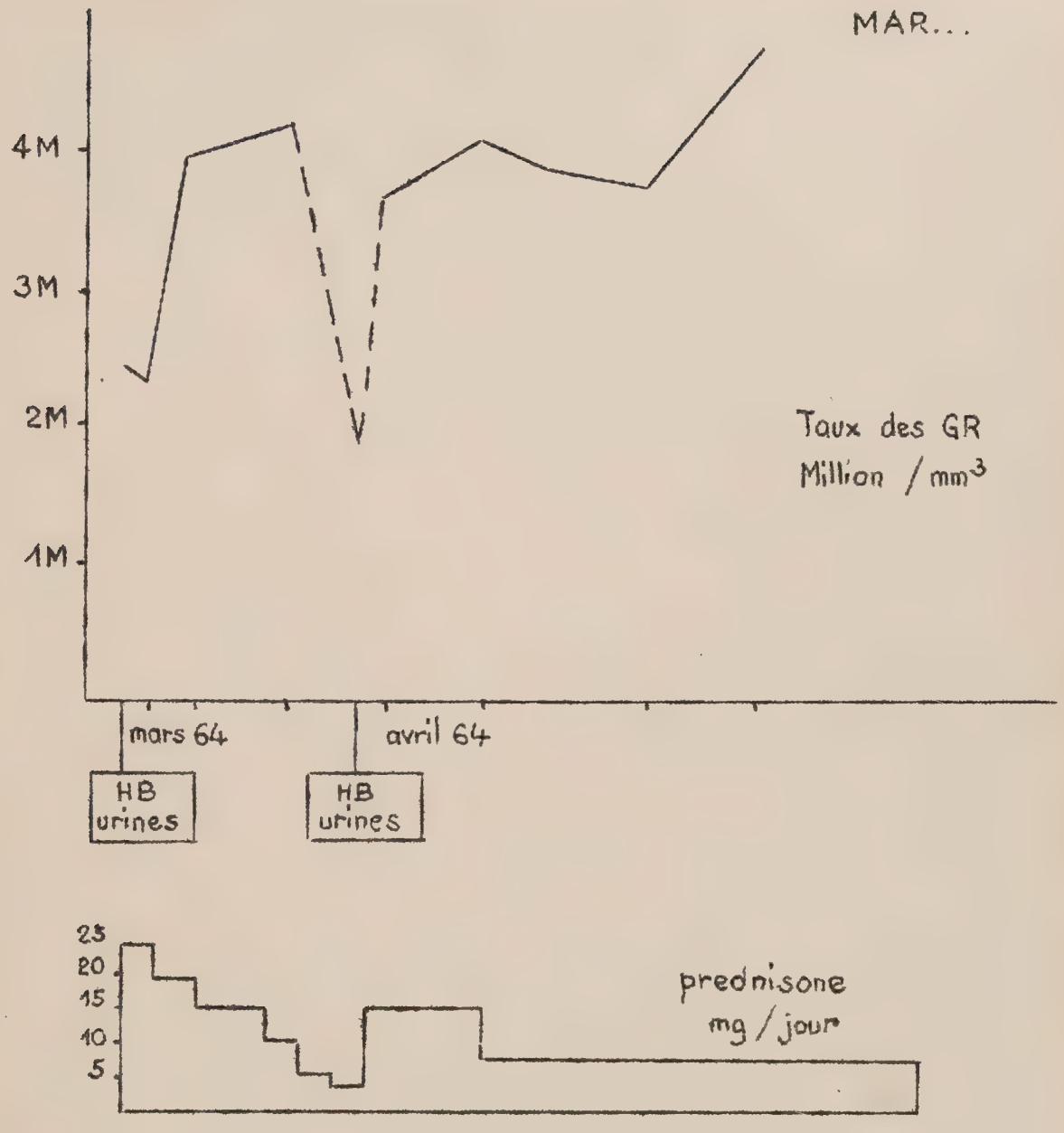

MAR...
4M
3M
2M
1M
Taux des GR
Million / mm3
mars 64
avril 64
HB urines
HB urines
25
20
15
10
5
prednisone
mg / jour

FIGURE n°5

b- La dose à administrer pour stopper la poussée est en règle modérée : pour la prednisone elle est inférieure à 1mg/kg de poids chez l'adulte, de 1 à 2 mg/kg de poids chez l'enfant. Cette dose doit être maintenue jusqu'à l'arrêt de l'hémolyse et ensuite baissée très progressivement. La persistance de signes immunologiques doit faire poursuivre le traitement.

c- Il peut être utile dans certains cas d'essayer d'autres corticoïdes que la prednisone si le traitement parait inefficace avant de rejeter les thérapeutiques médicales.

Le cas BEY... est la démonstration de cette différence d'efficacité où seule la Bétamethasone a permis de stopper l'hémolyse.

d- Le mode d'action de la corticothérapie est difficile à déterminer :

- l'involution du tissu lymphoïde est un des effets habituels des corticoïdes. Mais les adénopathies sont très rares dans les anémies auto-immunes, la lymphocytose n'est qu'un mauvais reflet et elle ne varie pas d'une manière évidente au cours du traitement ;

- les corticoïdes modifient la formation des anticorps.

Cette hypothèse a suscité de nombreux travaux dont les résultats sont contradictoires (DACIE). Néanmoins une relation existe.

- D'autres suppositions ont été soutenues : action au niveau de la réaction antigène-anticorps (CREGER, TULLEY et HANSEN) ; protection du globule rouge (ROSSI et SALVIDIO) ; modification de l'activité phagocytaire des leucocytes (PACKER, GREENDYKE et SWISHER).

Ainsi la corticothérapie pourrait agir soit directement sur la fabrication des anticorps, soit sur le globule rouge lui-même ou son environnement.

Nous ne pouvons que faire des remarques sur ces hypothèses :

- en dehors de l'absence de preuve formelle de l'inhibition de la formation des anticorps, le peu d'efficacité du conditionnement du receveur dans les greffes d'organe par les corticoïdes est un argument, empirique certes, contre cette hypothèse ;

- d'autre part, on constate dans plusieurs observations la persistance d'un test de Coombs positif malgré l'absence d'hémolyse lors d'un traitement prolongé : cas HER... GAS...

- enfin il faut retenir la notion de dose efficace, souvent minime qui fait évoquer un véritable apport nécessaire.
Une diminution de dose de 2,5 mg de prednisone par jour faisant passer la dose totale administrée quotidiennement de 10 mg à 7,5 mg peut faire réapparaître l'hémolyse. Peut-on dans ces conditions incriminer une action générale ?

3/ Les immuno-suppresseurs ont été préconisés dans le traitement des anémies auto-immunes en se basant sur les résultats expérimentaux prouvant l'action de la 6-mercaptopurine pour empêcher la prolifération de cellules compétentes au cours des greffes chez les animaux (DAMESHEK).

SCHWARTZ et DAMESHEK obtiennent ainsi 9 résultats favorables sur 14 malades par la 6-mercaptopurine et la thioguanine. Ils réservent cependant cet emploi aux cas où la corticothérapie ne peut être employée ou parait inefficace. Ils soulignent les risques non négligeables de ces thérapeutiques.

Dans notre étude, nous avons noté quelques cas où ce traitement a été entrepris par le Chlorambucil, la 6-mercaptopurine ou l'Azathioprine.

Les résultats sont trop partiels pour être valablement retenus. Néanmoins le traitement a été inefficace en dehors d'un cas où le Chlorambucil associé à la Prednisone a fait régresser une lymphocytose sanguine nette mais modérée apparue sous corticothérapie et prévenu ainsi une rechute hémolytique.

Fig. 6

La dissociation entre les données immunologiques et les données cliniques est un fait important et connu (DACIE 1965).

Elle peut exister d'emblée : le test de Coombs a été pratiqué lors d'une étude systématique au cours d'une autre maladie, cas ROS... LEV...

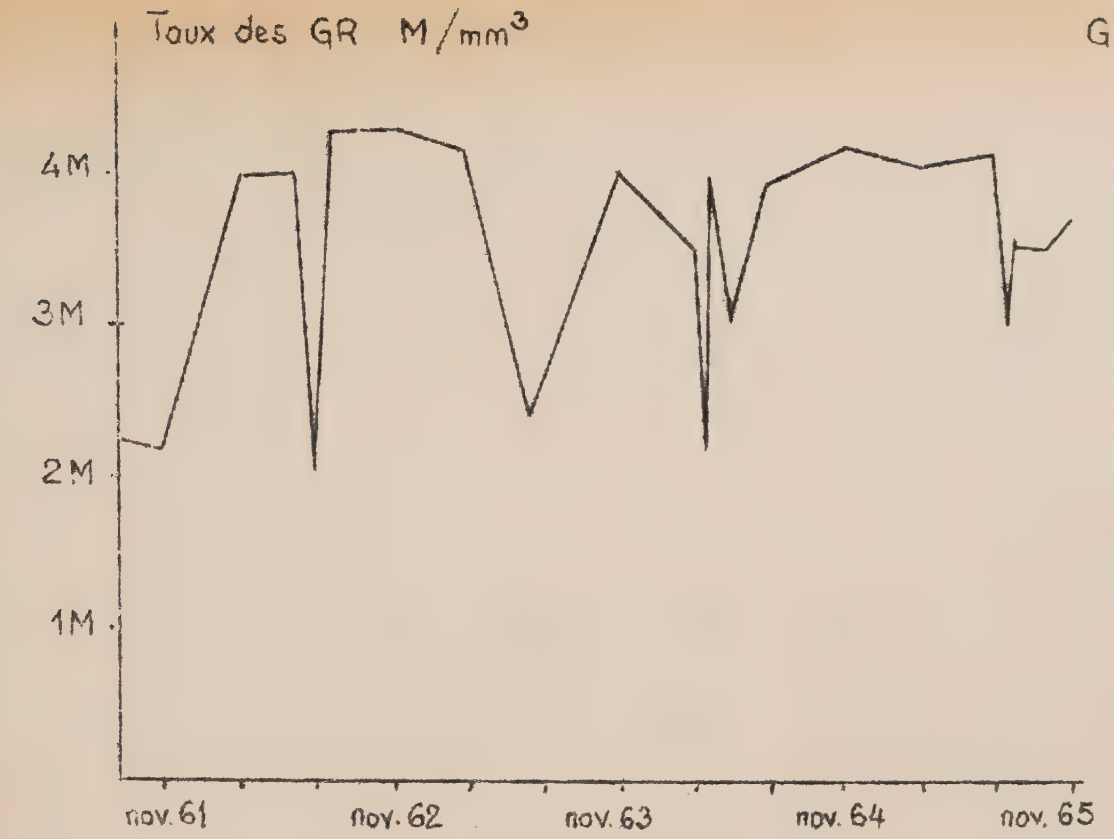
Elle peut apparaître au cours de l'évolution : on constate la persistance de stigmates de sensibilisation des hématies alors que l'hémolyse est stoppée sous l'influence du traitement. C'est un mode d'évolution des formes chroniques.

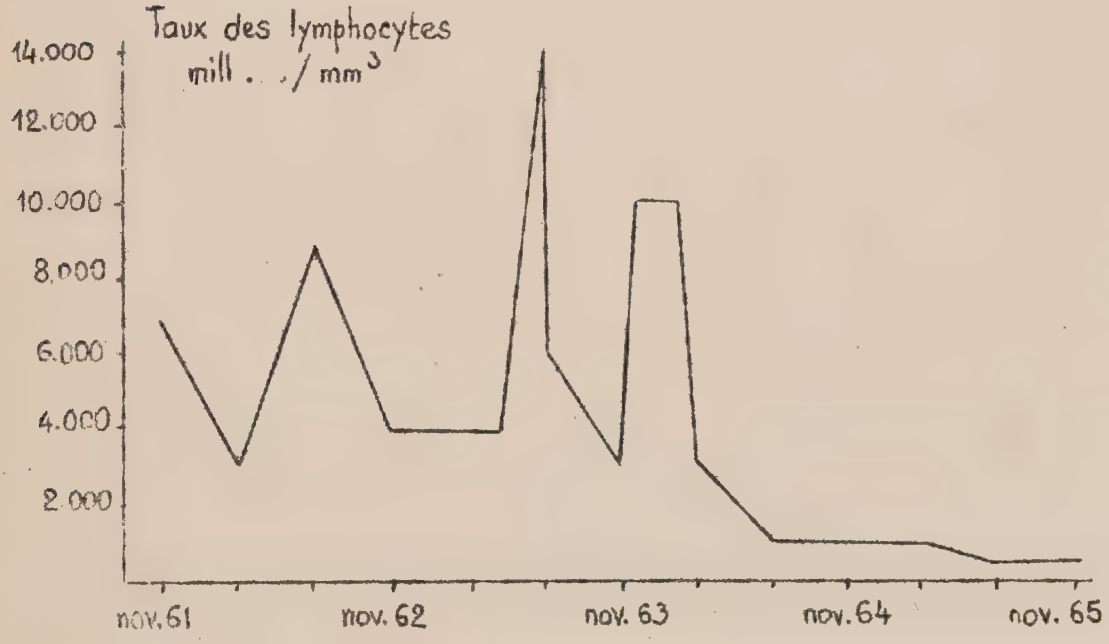
Fig. 7

Une telle dissociation parait impliquer deux conditions à l'apparition d'une anémie hémolytique :

- un état favorisant la fixation d'une substance sur l'hématie. Cet état est probablement provoqué par des causes variées, qui font apparaître des anticorps.

La substance qui se fixe sur le globule rouge est de nature différente selon les cas. Elle possède par conséquent des propriétés différentes qui interviennent dans le déclenchement de l'hémolyse.





CHLORAMINOPHENE

PREDNISONE

FIGURE n°6

GUE ....

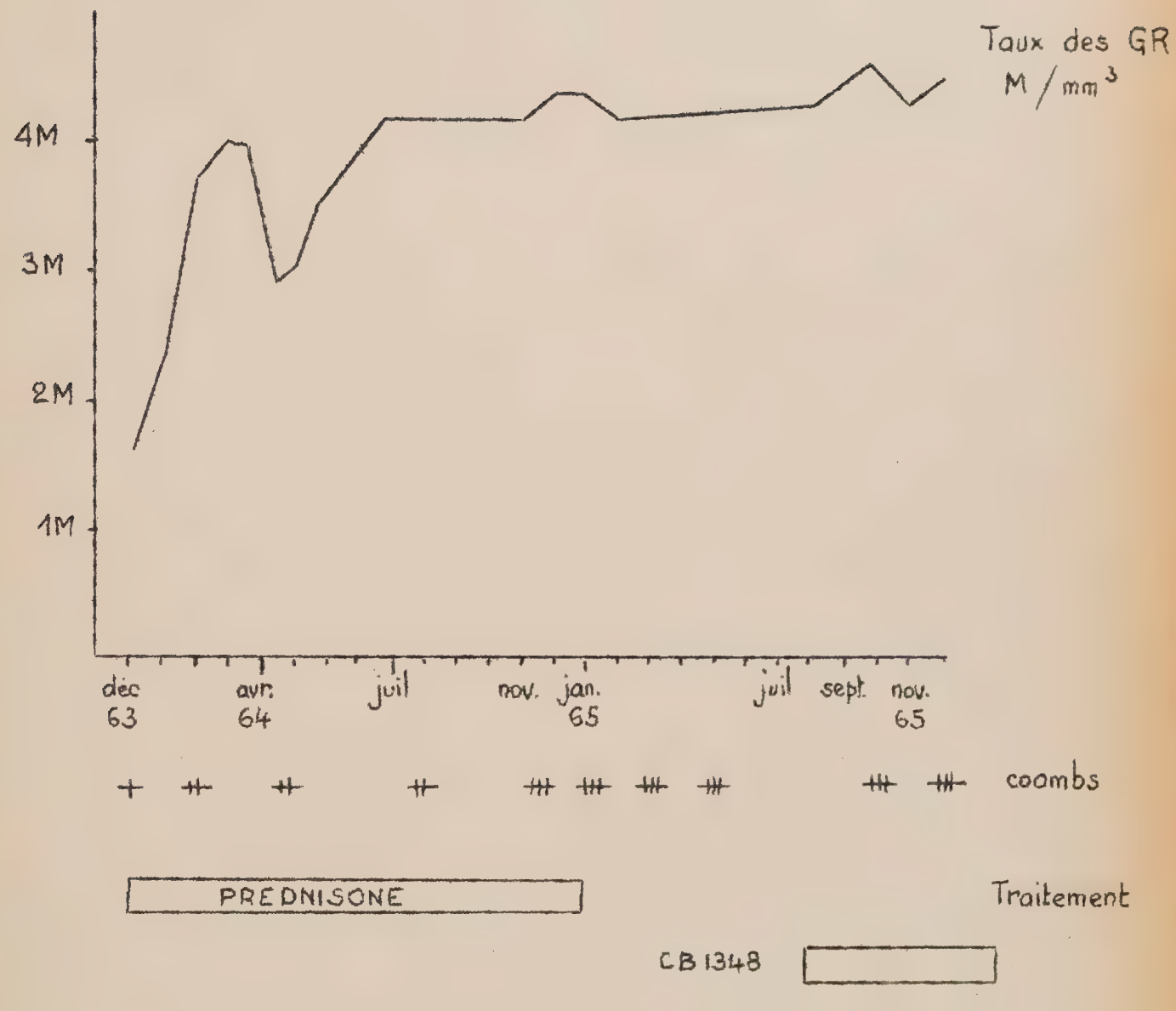


FIGURE n°7

- En effet une cause déclenchante est nécessaire et elle parait dépendre des propriétés de l'anticorps : on a pu montrer qu'il n'y a pas de rapport entre la quantité globale d'anticorps et le degré de l'hémolyse, mais qu'il existe pour chaque anticorps un seuil hémolytique et une petite augmentation au dessus de ce seuil fait apparaitre l'hémolyse (SCHWARTZ et COSTEA).

MOLLISON en utilisant, il est vrai, des iso-anticorps a montré l'importance d'une telle concentration optima pour déclencher l'hémolyse.

Il faut de même tenir compte de l'avidité des anticorps, mesurée par la difficulté de l'élution, qui parait directement en rapport avec leur activité (SCHWARTZ et COSTEA).

Enfin la réaction auto-immune peut être modifiée par le milieu environnant (DACIE 1965).

Il est probable que le traitement puisse agir à ce niveau et ainsi s'expliquerait la dissociation clinique et immunologique qui peut apparaître comme nous l'avons vu sous traitement.

La pathogénie des anémies hémolytiques à auto-anticorps

Nous ne voulons qu'apporter quelques éléments tirés de cette étude sans prendre parti dans cette discussion longue et fournie.

La variété clinique des anémies auto-immunes que nous avons observé nous conduit à penser que plusieurs mécanismes peuvent être responsables :

a- Ainsi une réaction croisée au cours d'une maladie infectieuse parait l'hypothèse la plus valable pour expliquer ces anémies aiguës régressives de l'enfant où on ne constate que la présence du complément sur les hématies.

b- L'association d'une anémie auto-immune à un lupus érythémateux disséminé, l'existence d'anticorps antihématies de type variable chez un même malade évoquent un trouble de l'appareil immunitaire qu'il soit héréditaire (DREYFUS), ou acquis. (BURNET - (DAMESHEK)

Cette hypothèse restée très longtemps théorique s'appuie maintenant sur les découvertes expérimentales et vétérinaires faites chez les animaux :

- la maladie auto-immune spontanée des souris NZB découverte par BIELSCHOWSKY, HELYER et HOWIE, prouve l'existence d'un facteur héréditaire transmis selon les lois habituelles de la génétique (HOLMES et BURNET).

Cette anémie qui reproduit les traits de la maladie humaine s'accompagne d'anomalies thymiques (BURNET et HOLMES 1962), dont l'interprétation reste discutée et on peut voir apparaître au cours de l'évolution dans I/4 des cas, des tumeurs lymphoïdes réticulaires ou plasmocytaires qui sont responsables de la mort.
On peut dans tous les cas observer une infiltration étendue des organes par un tissu lymphocytaire (HOLMES et BURNET 1963).
La corticothérapie peut prévenir l'apparition de la maladie et atténue celle-ci lorsqu'elle existe déjà.
La transmission de la maladie d'un sujet à l'autre, en dehors du mode héréditaire a pu être réalisée à partir de cellules spléniques de sujets atteints (HOLMES, GORRIE et BURNET 1961).

- La réaction de la greffe contre l'hôte responsable de la maladie des rabougris est l'autre circonstance animale où la maladie expérimentale cette fois est induite par des facteurs sous contrôle génétique (SCHWARTZ et COSTEA).

Cependant les faits cliniques restent pour l'instant beaucoup moins sûrs.

c- Une maladie hématologique maligne existe dans un tiers de nos cas et il s'agit le plus souvent d'une prolifération lymphocytaire. On peut penser que l'apparition d'une anémie auto-immune dans ces cas est provoquée par :

- une augmentation du nombre de cellules fabriquant des anticorps ;
- un déséquilibre du système immunitaire dû à la prolifération de cellules lymphoïdes nouvelles ;
- ou à une réaction croisée des anticorps fabriqués contre les cellules tumorales (BRODY et BEIZER).

Au terme de ce travail, il nous parait essentiel de relever la grande variété clinique des anémies auto-immunes qui en fait des maladies différentes réunies par une conséquence commune. Cette variété répond à des groupes immunologiques correspondants, tels qu'ils ont été définis par SALMON.

Nous avons ainsi l'impression que l'étiologie détermine l'expression clinique de la maladie et son expression immunologique.

CONCLUSIONS

L'étude systématique de 114 cas d'anémies hémolytiques à auto-anticorps permet de reconnaître des aspects cliniques différents qui répondent certainement à des causes différentes.

Ainsi, la maladie chronique des agglutinines froides, touche électivement la femme et elle est d'une évolution longue et bien tolérée.

L'anémie hémolytique aiguë de l'enfant est une affection brutale dramatique mais toujours résolutive.

Il en est de même de l'anémie hémolytique de l'adulte, méta-pneumonique.

Les maladies lympho-prolifératives forment un groupe important où l'hémolyse est souvent un phénomène secondaire.

La survenue d'une anémie auto-immune au cours d'un lupus érythémateux disséminé, témoigne certainement d'un trouble de l'appareil immuno-formateur. Elle est cependant rare.

Nous pensons ainsi que plusieurs états morbides peuvent entraîner une même conséquence : l'hémolyse.

Les mécanismes physio-pathologiques responsables de la destruction globulaire sont probablement multiples. L'auto-immunisation des hématies n'est pas synonyme d'hémolyse : il faut donc admettre soit une notion quantitative dans l'appréciation du phénomène, soit une sommation d'effets.

Nous avons constaté une corrélation très étroite entre les différents aspects cliniques et la classification immunologique des anticorps, d'après leur spécificité biochimique.

Les formes idiopathiques ne s'observent que dans les types Gamma G et mixtes. On trouve une maladie concomitante à l'hémolyse dans le type Gamma M.

La corticothérapie est la thérapeutique essentielle des anémies auto-immunes : la dose varie selon les cas, elle est en règle modérée, et il existe un seuil au-dessous duquel l'hémolyse réapparait. La splénectomie n'a qu'un effet transitoire. Grâce à cette thérapeutique, le pronostic actuel des anémies hémolytiques à auto-anticorps, en dehors des maladies malignes, est devenu favorable.

VU : LE DOYEN	VU : LE PRESIDENT	VU : LE RECTEUR
BROUET	R. ANDRE	ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

AHRENGOT V. and SCHMIDT H.
An examination of the relation between erythrocyte auto-antibodies and syphillitic reagens.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1955, 7, 22

ANDRE R., DREYFUS B., SALMON C. et MALASSENET R.
Hemoglobinurie et acrocyanose paroxystiques avec agglutinines froides à un titre très élevé.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1955, 71, 146

ARIAS I., JOHNSON L. and WOLFSON S.
Biliary excretion of injected conjugated and unconjugated bilirubin by normal and gunn rats.
Am. J. Physiol. 1961, 200, 1091

BECKER R.M.
Paroxysmal cold hemoglobinurias.
Arch. Intern. Med. 1948, 81, 630

BERNARD J., NAJEAN Y., LEVY J.P. et BIDART C., BOIRON M. et SELIGMANN M.
Aplasie médullaire aiguë fatale idiopathique des jeunes sujets.
Nouv. Rev. Franç. d'Hémat. 1963, 3, 185

BIELSCHOWSKY M., HELYER B.J. and HOWIE J.B.
Spontaneous haemolytic anaemia in mice of NZB/BL strain.
Proc. Univ. Otago Med. Sch. 1959, 37, 9

BOUSSER J., CHRISTOL D., DAUSSET J., RAMPON S., JALLUT H. et MERY J.P.
Episode erythroblastopénique prolongé ayant marqué le début d'une anémie hémolytique chronique avec auto-anticorps.
Sang, 1955, 26, 804

BURCH P.R.J.
Auto-immunity : some aetiological aspects.
Inflammatory polyarthritis and rheumatoïd arthritis.
Lancet 1963, 1, 1253.

BRODY J.I. and BEIZER L.H.
Globulin coating of neoplastic lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia.
Blood 1959, 22, 139

BRUNET P., NAJEAN Y. et BERNARD J.
Etude de 10 cas d'association d'anémie hémolytique idiopathique immunologique et de purpura thrombopénique.
Sem. Hôp. 1964, 5, 294.

BURNET F.M. 1959
The clonal selection theory of acquired immunity.
Cambridge University Press London.

BURNET F.M. and HOLMES M.C.
Thymus lesions in an auto-immune disease of mice.
Nature 1962, 194, 146

DACIE J.V. 1962
The haemolytic anaemias P.t.2
J. et A. CHURCHILL Ltd London.

DAVIE J.V.
Haemolytic anaemia.
Annals of the N.Y. Acad. of Sciences 1965, 124, 415

DAMESHEK W. and SCHWARTZ R.S.
Leukemia and auto-immunization : some possible relationship
Blood 1959, 14, 1151

DAUSSET J. and COLOMBANI J.
The serology and the prognosis of 128 cases of auto-immune hemolytic anemia.
Blood 1959, 14, 1280

DREYFUS B., DAUSSET J. et VIDAL G.
Etude clinique et hématologique de 12 cas d'anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps.
Rev. Hémat. 1951, 6, 349

DREYFUS B.
Role probable d'un facteur héréditaire dans le déterminisme de certaines anémies hémolytiques par auto-anticorps.
Nouv. Rev. Franç. d'Hémat. 1964, 4, 5

DREYFUS B., LE BOLLOC'H COMBRISSON A., MALASSENET R. et JACOB S.
Sur l'anémie des leucémies lymphoïdes.
Nouv. Rev. franç. d'Hémat. 1961, 1, 771

EDWARDS L. et GENGOZIAN N.
Auto-immune haemolytic anaemia treated with d.penicillamine: report of a case.
Ann. Intern. Med. 1965, 62, 576

EVANS R.S. et DUANE R.T.
Acquired hemolytic anemia. The relation of erythrocyte antibody to activity of the disease.
The significance of thrombocytopenia and leukopenia.
Blood, 1949, 4, 1196

EVANS R.S., TAKAHASHI K., DUANE R.T., PAYNE R. and LIU C.K.
Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Evidence for a common etiology.
Arch. Intern. Med. 1951, 87, 48

EVANS R.S., TURNER E. and BINGHAM M.
Auto-immune hemolytic disease : observations of serological reactions and disease activity.
Ann. N.Y Acad. Sci. 1965, 124, 422

FEKETE A.M. et KERPELMAN E.J.
Acute hemolytic anemia complicating infections mononucleosis
J.A.M.A. 1965, 194, 1326

FRUMIN A.M. and KOHN A.
Auto-immune hemolytic disease in acute leukemia.
Arch. Intern. Med. 1955, 95, 326

FUDENBERG H., BARRY I. and DAMESHEK W.
The erythrocyte coating substance in auto-immune hemolytic disease : its nature and significance.
Blood 1958, 13, 201

FUDENBERG H. and SOLOMON A.
Acquired agamma globulinemia with auto-immune hemolytic disease : graft versus host reaction ?
Vox Sanguinis 1961, 6, 68

GERBAL A., HOMBERG J.C., ROCHANT H., LIBERGE G., DELARUE F., SALMON C.
Les anémies hémolytiques avec auto-anticorps.
Nouvelle classification immunologique (sous presse)

GOUDEMAND M., VOISIN C. et MARCHANDISE C.
Anémie hémolytique aiguë au cours d'une ornithose.
Sem. Hôp. 1962, 38, 2235

HARBOE M.
Reaction of I 131, trace labelled cold agglutinin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, 124, 491

HAYEM G.
Sur une variété particulière d'ictère chronique. Ictère infectieux chronique splénomégalique.
Presse Med. 1898, 6, 121.

HOLMES M.C., GORRIE J. and BURNET F.M.
Transmission by splenic cells of an auto-immune disease occuring spontaneously in mice.
Lancet 1961, 2, 638

HOLMES M.C. and BURNET F.M.
The natural history of auto-immune disease in NZB mice
A comparison with the pattern of human auto-immune manifestations.
Ann. Intern. Med. 1963, 59, 265

HOLMES M.C.
Haemolytic anaemia.
The use of an animal model.
Proceedings. XIth Congress of the International Society of Blood Transfusion, 1966, Sydney

LEDDY J.P.
Immunological aspects of red cell injury in man.
Seminars Hemat. 1966, 3, 48

LIND K., MANSA B. and OLESEN H.
Penicillamine treatment in the cold haemagglutin syndrome
Acta Med. Scand. 1963, 173, 647

LOGHEM Van J.J.
Viral infection and idiopathic auto immune disease
Vox Sang. 1965, 10, 1

MARTENSON J. and HENRICKSON H.
Immuno hemolytic anemia in Kaposi's sarcoma with visceral in volvement only.
Acta Med. Scand. 1954, 156, 175

MOLLISON P.L., CROME P., HUGHES-JONES N.C. and ROCHNA E.
Rate of Removal from the circulation of red cells sensitized with different amonts of antibody.
Brit. J. Haemat. 1965, 11, 461

NABARRO D.
Congenital syphilis 1954.
Arnold. London.

OLESEN H.
Chlorambucil treatment in the cold agglutinin syndrom.
Scand. J. Haemat. 1964, 1, 116.

PACKER J.T., GREENDYKE R.M. and SWISHER S.N.
The inhibition of erythro phagocytosis in vitro by aorticosteroids.
Trans. Ass. Amer. Phyens. 1960, 73, 93

RICHET G., ALAGILLE D. et FOURNIER E.
L'erythroblastopénie aiguë de l'anurie.
Presse Méd. 1954, 62, 50

RITZMANN S.E. and LEVIN W.G.
Effect of mercaptanes in cold agglutinine disease.
J. Lab. Clin. Med. 1961, 57, 718

ROCHANT H., GERBAL A., NAJMAN A., SALMON D., SALMON C., CAROLI J
Analyse des conditions d'apparition des auto et iso anticorps au cours des cirrhoses (sous presse)

ROSSI V. and SALVIDIO E.
Influenza del cortisone sulle modificazione di enzimatica erithrocitaria indotte da sicri contenenti auto anticorpi
Proc. 7 th. Int. Cong. Int. Soc. Hemat. Rome 1958

SACKS M.S., WORKMAN J.B. and JAHN E.F.
Diagnosis and treatment of acquired hemolytic anemia.
J. Amer. Med. Ass. 1952, 150, 1556

SALMON C., COMBRISSON A. et ANDRE R.
Etude immunologique et isotopique d'une anémie hémolytique à auto-anticorps spécifique "anti n1"
Transfusion 1964, VII, 345

SALMON C.
La spécificité des auto-anticorps d'anémie hémolytique acquise
R. Fr. Et. Clin. Biol. 1964, 9, 532

SCHALM L., WEBER A. Ph.
Jaundice with conjugated bilirubin in hyperhaemolysis.
Acta Med. Scand. 1964, 176, 549

SCHUBOTHE H.
The cold hemagglutinin disease.
Seminars in Hematology 1966, III, 27

SCHWARTZ R., DAMESHEK W.
Drug induced immunological tolerance.
NATURE (Lond.) 1959, 183, 1682

SCHWARTZ R., DAMESHEK W.
The treatment of auto-immune hemolytic anemia with 6-mercapto purine and thioguanine.
Blood 1962, 19, 483

SCHWARTZ R., COSTEA N.
Auto-immune hemolytic anemia : clinical correlations and biological implications.
Sminars in Hematology 1966, III, 2

SMITH D.S., ABELL T.D., CAST I.P.
Auto-immune haemolytic anemia and thrombocytopenia complicating infections mononucleosis.
Brit. Med. J. 1963, 1, 1210

VIDEBAEK A.
Auto-immune hemolytic anemia in some malignant systemic diseases.
Acta Med. Scand. 1962, 171, 463

VIDEBAEK A.
Auto-immune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus
Acta Med. Scand. 1962, 171, 187

WASSERMAN L.R., STATS D., SCHWARTZ L. et FUDENBERG H.
Symptomatic and hemopathic hemolytic anemia.
Amer. J. Med. 1955, 18, 961

WEINER W. et VOS G.M.
Serology of acquired haemolytic anemias.
Blood 1963, 22, 606

WIENER A.S., SAMWICK A.A., MORRISON M. et LOEWE L.
Acquired hemolytic anemia.
Amer. J. Clin. Path. 1952, 22, 301

WIDAL F., ABRAMI P. et BRULE M.
Les ictères d'origine hémolytique.
Arch. Mal. Coeur 1908, 1, 193

WIDAL F., ABRAMI P. et BRULE M.
Auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique.
C.R. Soc. Biol. (PARIS) 1908, 64, 655

WIDAL F., ABRAMI P. et BRULE M.
Rétrocession des symptomes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis.
Bull. Soc. Med. Paris, 1909, 28, 73

WORLLEDGE S.M.
Serological aspects of the auto-immune hemolytic anemia.
Auto-immunity. A symposium of the 5th Conference Intern. Acad. Pathol. Baldwin et Humphrey, 1965

ZEMEK L., LEROY S., GORDON O. et ELGUEZABEL A.
Hemolytic anemia with Kaposi's sarcoma.
J. Amer. Med. Ass. 1964, 187, 232.